Schilddrüsenmalignome bei autonomen Adenomen

Holger Noah — 1978

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0038

Aus der 2. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. H. Zimmermann)

SCHILDDRÜSENMALIGNOME BEI AUTONOMEN ADENOMEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

H o l g e r N o a h

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.: Hopf

Referent
gez.: Horster

Korreferent
gez.: Wildmeister

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Fragestellung	8
3. Krankheitsbild des autonomen Adenoms	9
3.1 Symptomatik und Beschwerden	9
3.2 Radiologische Diagnostik und Labormethoden	10
4. Histologie	18
4.1 Histologische Beurteilung des Adenoms	18
4.2 Abgrenzung gegenüber malignen Schilddrüsentumoren	21
5. Ergebnisse	24
5.1 Übersicht über die Patienten	24
5.2 Fallbeschreibungen	28
6. Karzinome in autonomen Adenomen - Literaturrückblick	39
7. Diskussion	43
8. Konsequenzen bei der Therapiewahl	47
9. Zusammenfassung	50
10. Literaturverzeichnis	53

1. Einleitung

Bereits 1911 erkannte der Amerikaner Plummer (61) in manchen uninodösen Strumen mit Hyperthyreose eine besondere Form der Schilddrüsenüberfunktion, die ohne Exophthalmus einhergeht. Im Gegensatz zur diffusen Struma mit Hyperthyreose ("exophthalmic goiter") schien die Überfunktion dieses Krankheitsbildes ("toxic, non exophthalmic goiter = toxisches Adenom) von einem sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch sichtbaren Knoten auszugehen, wobei das extranoduläre Gewebe nicht die Hypertrophie und Hyperplasie zeigte, wie sie sonst bei einer diffusen Struma gesehen wurde. Hinzu kam die Beobachtung Plummers, daß die Manifestation einer Hyperthyreose bei Patienten mit toxischem Adenom erst in höherem Lebensalter auftrat als bei denjenigen mit einem Morbus Basedow (Graves disease).

Obwohl hiermit eine erste klinische und histologische Abgrenzung des toxischen Adenoms möglich war, traten in den folgenden Jahren Unsicherheiten in der Diagnose dieses Krankheitsbildes auf, da eine zuverlässige Funktionsprüfung für die hormonelle Aktivität des Knotens und des paranodulären Gewebes fehlte. Erst nach der Einführung des Radiojod in die Diagnostik (Hertz/ Roberts 1938, Hamilton 1939) konnte Cope (8), der vom "hyperfunctioning nodule" sprach, 1943 mit Hilfe der Szintigraphie die funktionelle Autonomie dieses Schilddrüsenknotens beweisen und somit eine endgültige Abtrennung des toxischen Adenoms von anderen Formen der Hyperthyreose vollziehen. Der systematische Ausbau der Radiojoddiagnostik erfolgte schließlich durch Horst (32) und umfaßte die Kombination von Funktions-, Lokalisations- und Regulationsstudium.

Die wachsende Bedeutung der szintigraphischen Diagnostik unter Beibehaltung des rein klinischen Begriffs des "toxischen Adenoms" führte zu Diskrepanzen zwischen Nomenklatur und klinischer Symptomatik, da nur ein klei-

ner Prozentsatz der sogenannten toxischen Adenome auch einen Hypermetabolismus provozierte. Dieser irreführende Begriff wurde in den letzten Jahren fallengelassen und so spricht man heute nach dem Nomenklaturvorschlag der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (40) von autonomen Adenomen unter Zusatz einer Funktionsangabe, d. h. "mit Euthyreose" oder "mit Hyperthyreose" (s.u.).

Definition: Ein autonomes Adenom ist ein meist knotig tastbares Areal in der Schilddrüse, das unabhängig von der Stimulation durch das thyreotrope Hypophysenvorderlappenhormon (TSH) Schilddrüsenhormone bildet und freisetzt. Je nach Menge der sezernierten Hormone wird über das Zwischenhirn und den fehlenden Releasingfaktor die TSH - Ausschüttung der Hypophyse eingeschränkt oder unterdrückt, so daß das umliegende gesunde Schilddrüsenparenchym aufgrund verminderter TSH - Stimulation mehr oder weniger inaktiviert ist.

Szintigraphisch stellt sich dies in einer isolierten J^{131} - Speicherung des Adenoms mit maskierter, partieller oder totaler Suppression des perinodulären Gewebes dar. Weist das umgebende Parenchym eine normale oder kaum verminderte Radiojodspeicherung auf, so liegt ein szintigraphisch kompensiertes autonomes Adenom vor, wobei der Nachweis der Autonomie durch den T_3 - Suppressionstest (s.u.) erbracht wird. Von einem dekompensierten autonomen Adenom dagegen spricht man, wenn eine Radionuklidspeicherung ausschließlich im Bereich des Adenoms erfolgt: diese Form wird durch den TSH - Stimulationstest (s.u.) belegt.

Die Begriffe "kompensiert" und "dekompensiert" beschreiben einen szintigraphischen Befund und sind keinesfalls mit einer eu- oder hyperthyreoten Funktionslage gleichzusetzen. Zwar treten beim dekompensierten autonomen Adenom häufiger als beim kompensierten Hyperthyreosen auf, die Tatsache der Dekompensation allein läßt jedoch keinesfalls Rückschlüsse auf das klinische Bild zu, da

es den klinischen Untersuchungen zusammen mit den in-vitro-Tests vorbehalten ist festzustellen, ob das autonome Adenom mit einer eu- oder hyperthyreoten Funktionslage einhergeht; so berichtet Petersen (57) von einer Schilddrüsenüberfunktion in 38 % der Fälle mit kompensiertem autonomen Adenom, in 48 % bei der dekompensierten Form.

Die Formen des autonomen Adenoms lassen sich somit nach klinischem Befund und in-vitro-Untersuchungen (mit Eu- oder Hyperthyreose), Radiojodstudium (mit oder ohne erhöhten Radiojodumsatz) und der Szintigraphie (kompensiert oder dekompensiert) einteilen. Es besteht weitgehende Einigkeit, daß es sich beim kompensierten und dekompensierten autonomen Adenom um dasselbe Krankheitsbild in verschiedenen Stadien handelt, so konnten u.a. Bay (2), Boerner (4), Hamburger (24) und Zeidler (77) den Verlauf einer solchen Entwicklung von der kompensierten zur dekompensierten Form beschreiben - meist unter Zunahme der Größe und der klinischen hyperthyreotischen Zeichen.

Allerdings zeigt sich bei derartigen Verlaufsbeobachtungen kein einheitliches Verhalten, da das autonome Adenom in seiner Funktion über lange Zeit unverändert bleiben kann oder insbesondere bei Jodzufuhr allmählich oder plötzlich zur Hyperthyreose führen (45) oder durch degenerative Vorgänge bedeutungslos werden kann (2, 7, 18, 47, 57, 74). Auch die klinische Symptomatik dieser Schilddrüsenerkrankung ist außerordentlich wechselnd: Sie kann mit völliger Beschwerdefreiheit einhergehen, eine diskrete Symptomatik zeigen und in seltenen Fällen eine thyreotoxische Krise hervorrufen.

Zur Zeit der rein klinischen Schilddrüsendiagnostik galt das autonome Adenom als extrem seltenes Krankheitsbild; so konnte Cope (8) in einem Zeitraum von zehn Jahren (1936-1946) an der Bostoner Klinik nur zehn "toxische" Adenome beobachten. Mit dem Einsetzen umfassender Radiojoddiagnostik stieg die Anzahl der diagnostizierten autonomen Adenome jedoch schlagartig an, heute wird die

prozentuale Beteiligung an der Zahl der Hyperthyreosen im allgemeinen mit 20 - 30 % angegeben - die starken Schwankungen (7,4 - 46,3 %) bei der Angabe über die Häufigkeit begründen sich auf unterschiedlichen Definitionen.

Tabelle 1: Prozentsatz der durch autonome Adenome hervorgerufenen Hyperthyreosen

Bay (2)	1965	7,4 %
Uthgenannt (69)	1965	19,7 %
Petersen (57)	1966	20 - 24,0 %
Horst (34)	1967	32,0 %
Freyschmidt (14)	1969	24,0 %
Malamos (46)	1969	9,5 %
Schneider (66)	1970	20 - 30,0 %
Bommer (5)	1973	27,2 %
Pohl (64)	1975	46,3 %

Inwieweit hier geographische Gegebenheiten, z.B. Struma - Endemiegebiete, die unterschiedliche Inzidenz dieses Krankheitsbildes bedingen, ist bisher noch unklar.

2. Fragestellung

Die zuvor aufgeführten Zahlen mögen verdeutlichen, daß es sich beim autonomen Adenom um eine relativ häufige, aber auch gutartige Schilddrüsenerkrankung handelt. So wird hier, beim szintigraphisch "heißen Knoten", im Gegensatz zum szintigraphisch "kalten Knoten", die Gefahr einer malignen Entartung als außerordentlich gering eingeschätzt (44); einige Autoren lehnen die Möglichkeit bösartiger Veränderungen innerhalb eines "heißen Knotens" sogar völlig ab (22, 56). Man gibt eine unterschiedliche Malignitätshäufigkeit von 0 - 2 Prozent an (38,41). Da sich andererseits der isolierte, nicht speichernde Knoten in bis zu 25 % der Fälle (Groesbeck (20) 14,2 %; Borm (6) 9,7 %; Guinet (21) 20 %; Perlmutter/Slater (53) 23 %; Attie (1) 24 %; Grant (19) 27,7 %) als bösartig erweist, wird nach übereinstimmender Auffassung als ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung von benignen und malignen Schilddrüsenknoten ihre Radioaktivitätsspeicherung im Vergleich zum restlichen Schilddrüsengewebe angesehen. Dietz (9): "Eine Struma maligna, die szintigraphisch die Kriterien eines autonomen Adenoms aufweist, ist offensichtlich selten".

Indessen ist in den letzten Jahren eine zuverlässige Anzahl von Fällen beschrieben worden, die auf die Möglichkeit einer Fehldeutung von malignen Schilddrüsentumoren als autonome Adenome verweisen.

Absicht dieser Arbeit ist es, nach kurzer, zusammenfassender Darstellung der Symptomatik, Diagnostik und Histologie des autonomen Adenoms anhand eigener Fälle und einzelner Publikationen einen Beitrag zu der Frage zu liefern, ob ein klinisch und radiologisch gesichertes autonomes Adenom ein Schilddrüsenmalignom kaschieren kann. Die Frage der optimalen Therapie des autonomen Adenoms wird in diesem Zusammenhang erneut in die Diskussion gebracht.

3. Krankheitsbild des autonomen Adenoms

3.1 Symptomatik und Beschwerden

Wie zuvor schon angedeutet äußert sich das autonome Adenom klinisch sehr vielgestaltig, doch berichtet die Mehrzahl der Patienten über eine Knotenbildung am Hals als dem ersten Anzeichen dieses Krankheitsbildes. Zwischen dem Auftreten des solitären Knotens und dem Ausbruch der Symptomatik vergehen meist einige Jahre, Schneider (66) spricht von einer mittleren Laufzeit von 10 Jahren. Neben den lokalen Beschwerden wie Veränderung des Halsumfanges, Engegefühl, Schluckbeeinträchtigung und Luftnot stehen bei der Anamnese folgende allgemeine Beschwerden der Patienten im Vordergrund: Innere Unruhe, Schlafstörungen, gesteigerter Appetit, Herzklopfen und Herzstolpern, vermehrtes Schwitzen, Wärmeempfindlichkeit und Leistungsabfall.

Klinisch sind die kardiovaskulären Zeichen (Tachykardie, Arrhythmie, erhöhte Blutdruckamplitude), die erhöhte neurovegetative und motorische Erregbarkeit (Nervosität, gesteigerte Motorik, feinschlägiger Tremor), eine vermehrte Transpiration, Diarrhoen und Gewichtsverlust am auffälligsten. Das Fehlen eines Exophthalmus ist pathognomonisch.

Bei der körperlichen Untersuchung ist in 90 % ein Knoten zu palpieren - bei einem Teil der Patienten besteht zusätzlich eine diffuse Vergrößerung der Schilddrüse (63). Keinen auffälligen Tastbefund zeigen etwa 10 % der Patienten (18, 36, 63).

Bei der Palpation werden Lokalisation, Größe, Konsistenz, Druckempfindlichkeit und Schluckverschieblichkeit als wichtige diagnostische Kriterien der Schilddrüse sowie des fraglichen Knotens beurteilt und die lokalen Lymphknoten inspiziert.

3.2 Radiologische Diagnostik und Labormethoden

Mögen die körperlichen Untersuchungsbefunde auch einen Hinweis auf das Krankheitsbild des autonomen Adenoms geben, so ist doch ein vollständiges Funktions-, Lokalisations- und Regulationsstudium unumgänglich. Der Untersuchungsgang sollte dabei stets folgende Standarduntersuchungen einschließen: Zweiphasentest mit Radiojod nach Horst (Radiojodtest), Szintigraphie der Schilddrüse, Trijodthyroninsuppressionstest und oder TSH - Stimulationstest. Eine wichtige Ergänzung dieser diagnostischen Maßnahmen stellen der TRH - Test und die in-vitro-Tests zur Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Blut und deren Proteinbindung dar.

1. Radiojodtest

Die Methode dieses Funktionsstudiums beruht darauf, daß eine applizierte Spürdosis von radioaktivem Jod dem Stoffwechsel des inaktiven Jod folgt und man durch Messung der emittierten gamma - Strahlen detailierte Angaben über den Ablauf der Jodidaufnahme (1. Phase, Jodidphase) und der Hormoninkretion (2. Phase, Hormonphase) gewinnt. Dabei wird z.B. 2, 24 und 48 Stunden nach oraler Gabe von durchschnittlich 30 µCi J^{131} die Radioaktivität über der Schilddrüse in % der verabreichten Dosis bestimmt. Nach 48 Stunden hat eine gewisse Menge des applizierten Radiojods die Hormonsynthese in der Schilddrüse absolviert und wird dann im Blut als sogenanntes radioaktives proteingebundenes Hormonjod oder $PB^{131}J$ meßbar.

Die sich ergebenden Werte sind Ausdruck der Geschwindigkeit des thyreoidalen Jodumsatzes und liegen bei normaler Funktion der Schilddrüse für die Jodidphase im Bereich von

15-35% der Aktivität der applizierten Dosis nach 2 Std.
30-70% der Aktivität der applizierten Dosis nach 24 Std.
20-80% der Aktivität der applizierten Dosis nach 48 Std.

Das $PB^{131}J$ sollte 0,25% pro l Serum nach 48 Stunden nicht überschreiten.

Abweichungen von den Normalwerten, die auf eine Beschleunigung der Jodid- und Hormonphase hinweisen, können bei allen Formen der Hyperthyreose, bei Verkleinerung des intrathyreoidalen Jodpools (Entzündungen, maligne und degenerative Prozesse) sowie bei exogen Einflüssen (Strumektomie, Absetzen einer antithyreoidalen Therapie) gefunden werden (51).

Ist das Radiojodzweiphasenstudium auch nicht als spezifischer Test für die Diagnosestellung beim autonomen Adenom anzusehen, so geben doch die Veränderungen besonders der Hormonphase in Verbindung mit der obligatorischen Szintigraphie wichtige Hinweise auf das Vorliegen dieser Schilddrüsenerkrankung (29). So fanden Kempe und Hoffmann (39) bei 23 % der Patienten mit einem autonomen Adenom erhöhte Radiojodaufnahmewerte und bei 65 % eine erhöhte Serumgesamtaktivität. Einen ähnlichen Prozentsatz fand Huthmann (36): Hier zeigen 72 % der Fälle 48 Stunden nach Radiojodapplikation einen erhöhten $PB^{131}J$ - Wert. Den Mittelwert der deutlich erhöhten Serumgesamtaktivität gibt Bay (2) in seinem Patientengut mit 0,80 $\pm$ 0,41 % $PB^{131}J$/, Liter Serum beim kompensierten und mit 1,31 $\pm$ 1,01 % $PB^{131}J$/ Liter Serum beim dekompensierten autonomen Adenom an.

2. Szintigraphie

Im Vordergrund der nuklearmedizinischen Untersuchungen des autonomen Adenoms steht die Szintigraphie. Sie ist das wichtigste Lokalisationsverfahren und gibt Auskunft über Größe, Form, Lage und regionäre Aktivitätsverteilung innerhalb der Schilddrüse. Führt man diese Untersuchung mit J^{131} oder ^{99m}Tc durch, so erfolgt die zeilenweise Registrierung des radioaktiven Verteilungsmusters optimalerweise zum Zeitpunkt des maximalen Radionuklidgehalts der Schilddrüse.

Während beim Morbus Basedow das gesamte Schilddrüsenparenchym an der Überfunktion beteiligt ist, findet beim autonomen Adenom die gesteigerte Hormonjodsynthese vor allem im Adenom selbst statt.

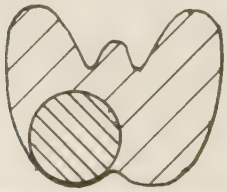
Bei der kompensierten Form reicht die vom Adenom au-

tonom gebildete Hormonmenge nicht aus, dei in den Reglermechanismus integrierten übrigen Schilddrüsenanteile ausreichend zu supprimieren - so ist deren Funktion zwar herabgesetzt, aber nicht ganz aufgehoben. Aus diesem Verhalten resultiert szintigraphisch eine umschriebene Speicherung im Bereich des palpablen Knotens, die eine größere Intensität aufweist als das umgebende aktive Gewebe. Da sich dieses Bild eines szintigraphisch "warmen Knotens" nicht nur beim kompensierten autonomen Adenom sondern auch bei der knotigen Hyperplasie der Schilddrüse zeigen kann, muß sich zur Differentialdiagnose, dem Nachweis der Autonomie des Adenoms, ein Trijodthyronin - Suppressionstest anschließen.

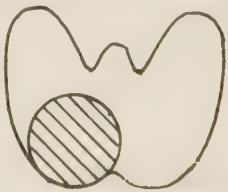
3. Suppressionstest

Bei der Diagnostik des kompensierten autonomen Adenoms wird der T_3-Suppressionstest mit einem erneuten Szintigramm kombiniert. Durch die exogene Applikation relativ hoher Dosen von Trijodthyronin (z.B. 5-8 Tage 80 - 100 ug T_3/die) reduziert die Hypophyse bei intaktem Reglermechanismus ihre Thyreotropinsekretion. Das gesunde Schilddrüsenparenchym reagiert auf den fehlenden TSH - Stimulus mit der Drosselung seiner Hormonsynthese, während das autonome Adenom seine von der Hypophysenregulation unabhängige Hormonproduktion fortsetzt. Im zweiten Szintigramm stellt sich so unter gleichen Bedingungen der autonome Knoten unverändert dar, wobei nun die restliche Schilddrüse funktionsstill ist. (Abbildung 1)

Abbildung 1: Kompensiertes autonomes Adenom



normales Szintigramm



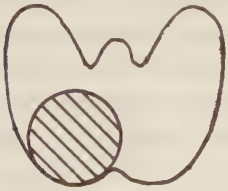
Szintigramm nach T_3-Gabe (Suppressions - Test)

Zeigt sich schon im ersten Schilddrüsenszintigramm ein isoliert speichernder Knoten, ohne daß paranoduläres Gewebe abgebildet wird, so besteht der Verdacht auf ein dekompensiertes autonomes Adenom, dessen Hormonproduktion zu einer vollständigen Suppression der endogenen TSH - Spiegel und damit zur Ruhigstellung des umgebenden Parenchyms geführt hat. Dieser Verdacht wird bestätigt durch den

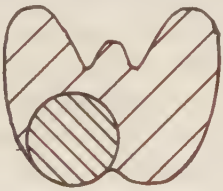
4. TSH - Stimulationstest

Das nicht speichernde Schilddrüsengewebe spricht bei dieser Untersuchung auf eine exogene Thyreotropinzufuhr an. Nach zwei- oder dreitägiger Gabe von je 5 IE TSH i.m. wird das vorher hormonell inaktive Parenchym wieder stimuliert und stellt sich bei Wiederholung des Szintigramms dar. (Abbildung 2)

Abbildung 2: Dekompensiertes autonomes Adenom



normales Szintigramm



Szintigramm nach exogener TSH-Gabe (Stimulationstest)

5. Übersteuertes Szintigramm

Der gleiche differentialdiagnostische Effekt wie beim TSH - Test kann auch durch ein sogenanntes Übersteuerungsszintigramm erzielt werden (58, 76). Durch hochempfindliche Einstellung des Scanners gelingt es im allgemeinen, das paranoduläre Schilddrüsengewebe nachzuweisen. Auf diese Weise wird der "Basisstoffwechsel" des nicht der Autonomie unterliegenden Schilddrüsengewebes trotz völliger Hemmung der thyreotropen TSH - Synthese durch das autonome Adenom zur Darstellung gebracht.

6. TRH - Test

Außer diesen nuklearmedizinischen in-vivo-Regulationsstudien steht noch für den Nachweis der durch die autonome Hormonproduktion bedingten Suppression der TSH-Sekretion der TRH - Test zur Verfügung. Nach radioimmunologischer Bestimmung des TSH-Basalwertes im Serum werden 200 µg TRH injiziert, 30 Minuten danach erfolgt dann die erneute TSH-Bestimmung im Serum. In Übereinstimmung mit dem szintigraphischen Befund ist der endogene TSH-Spiegel beim dekompensierten autonomen Adenom immer supprimiert und läßt sich auch durch exogenes TRH nicht stimulieren (negativer TRH-Test). Einige Autoren messen dieser Untersuchungsmethode zur Absicherung der Diagnose eines autonomen Adenoms große Bedeutung bei (11, 30, 59, 74, 76).

Für die Funktionsdiagnostik bieten sich zahlreiche, auch ältere Verfahren an. Ihr Anwendungsbereich und ihre Leistungsfähigkeit sind sehr verschieden und weitgehend davon abhängig, ob die Untersuchungen in der geeigneten Reihenfolge durchgeführt und die nur bei einem Teil der Patienten pathologisch ausfallenden Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

7. PBI (proteinbound iodine)

Als Routinemethode für die Bewertung der peripheren Stoffwechselsituation hat sich früher die chemische Bestimmung des Hormonjods im Serum (PBI) bewährt. Man erfaßt damit die Schilddrüsenhormone gemeinsam indirekt über ihren Jodgehalt. Die unterschiedlichen Methoden beruhen auf der Isolierung des Hormonjods vom gesamten Blutjod (Fällung mit Zinksulfat, Trichloressigsäure oder einem Harz) und anschließender chemischer Analyse. Bei normaler Schilddrüsenfunktion finden sich zwischen 4 und 8 µg PBI/100 ml Serum. Bei der Auswertung der Ergebnisse muß aber berücksichtigt werden, daß es sich überwiegend um inaktives Hormon (Bindung an Trägereiweiße) handelt und über die

Höhe des allein aktiven "freien" Hormonanteils sowie über das Mischungsverhältnis der beiden Hormone (T_3 und T_4) nichts ausgesagt werden kann.

Obwohl Bay (2) für das autonome Adenom von leicht erhöhten PBI - Werten berichtet, scheint sich in der Mehrzahl der Fälle - selbst bei klinischer Manifestation einer Schilddrüsenüberfunktion - keine signifikante Erhöhung des Hormonspiegels im Serum zu zeigen. Wahrscheinlich sind die Fälle von autonomen Adenomen mit normalem PBI und deutlichen Zeichen einer Hyperthyreose durch die Verschiebung des sezernierten Hormonjods zugunsten des Trijodthyronin verursacht. So berichtet eine Reihe von Autoren (30, 33, 51, 57, 63) über einen vermehrten Anteil von T_3 im Serum bei autonomen Adenomen. Die 3 - 5fach stärkere Stoffwechselwirkung des T_3 im Vergleich zum T_4 kann schon bei normaler Absättigung des thyroxinbindenden Globulins eine hyperthyreote Stoffwechsellage bedingen. Somit scheint zwischen der klinischen Symptomatik und der Höhe der T_3 - Spiegel eine Korrelation zu bestehen (30), wobei das T_3 durch das PBI nur unzureichend repräsentiert wird.

Als wichtige Ergänzungen der in-vivo-Untersuchungen bieten sich deshalb heute die in-vitro-Tests zur Bestimmung von T_3 und T_4 an. Diese Labormethoden sind in den letzten Jahren verfeinert worden und seien wegen ihrer zunehmenden Bedeutung kurz aufgeführt:

8. T_3 - Test, Hamolsky - Test

Indirekte Bestimmung der latenten Hormonbindungskapazität des Serumeiweißes für Thyroxin. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage zeigt sich ein erhöhter T_3 - Wert.

9. T_4 - Test und T_4 - RIA

Bestimmung der Gesamtthyroxinmenge des Plasmas im Analogverfahren durch kompetitive Verdrängung aus der Proteinbindung. Der erhaltene Wert erlaubt eine direkte Aussage über den L-Thyroxingehalt des Plasmas. Auch Thyroxin wird heute zunehmend radioimmunologisch bestimmt. Die Methode deckt sich mit dem unten beschrie-

benen Verfahren zur radioimmunologischen Bestimmung des Trijodthyronin. Normalwerte: 5 - 13 /ug/100 ml

10. "Freies Thyroxin-Index" (FT_4I)

Die rechnerische Verbindung der Meßwerte des T_3 - und T_4 - Tests liefern den "Index für freies Thyroxin". Dieser Index korreliert mit dem freien Hormonspiegel und spiegelt indirekt die tatsächliche aktuelle Schilddrüsenfunktion wieder.

11. ETR-Test (Effective Thyroxine Ratio)

Kombination der Prinzipien des T_3- und T_4- Tests in einem Arbeitsgang. Der ETR - Test bietet die Möglichkeit, die "echte Thyroxinbindung" und damit indirekt den freien Thyroxinanteil zu ermitteln.
Grenzwerte: Hypothyreose < 0,86 und Hyperthyreose > 1,13

12. T_3 - RIA

Für die radioimmunologische Bestimmung des Serum - T_3 wird zunächst die Proteinbindung des Trijodthyronin (z.B. durch Merthiolat) blockiert. Dann wird ein T_3-Antikörper mit radioaktiv markiertem $^{125}JT_3$ und Patientenserum inkubiert, wobei es zur Bildung von Antigen - Antikörperkomplexen kommt. Mit Hilfe von Dextran - getränkter Aktivkohle oder einem Ionenaustauscher werden die T_3 - Antikörper - Komplexe von dem freien (unmarkierten und radioaktiv markierten) T_3 getrennt. Aus der Bindung von $^{125}JT_3$ in Antigen - Antikörperkomplexen läßt sich anhand einer Standard - Kurve der T_3 - Spiegel im Patientenserum berechnen.
Normalwerte: 80 - 180 /ug/100 ml

Die radioimmunologische Bestimmung des T_3 ist neben dem T_4 - Test die wichtigste in-vitro-Methode, da man spezifisch den Trijodthyroninanteil im Serum messen kann, während alle übrigen in-vitro-Verfahren (T_4 - Test, PBI, ETR - Test...) den Thyroxinspiegel im Blut erfassen.

Mit den beschriebenen in-vivo- und in-vitro-Verfahren läßt sich für das autonome Adenom eine hohe diagnostische Treffsicherzeit erzielen (2) und die für die Wahl der Therapie wichtige Entscheidung fällen, ob das autonome Adenom szintigraphisch kompensiert oder dekompensiert ist und ob es eine normale Schilddrüsenfunktion oder eine Hyperthyreose unterhält. Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Bericht von Börner (4), der die Diagnose eines autonomen Adenoms in 229 Fällen überprüfte und dabei zu der ernüchternden Feststellung kam, daß die ursprüngliche Diagnose in 52 Fällen nicht begründet oder jedoch nicht exakt bewiesen war.

Für die exakte Diagnosestellung und die Differentialdiagnose des autonomen Adenoms reicht ein routinemäßiges Szintigramm nicht aus, so daß in jedem Fall eine zusätzliche Szintigraphie nach Trijodthyronin- oder TSH - Gabe notwendig ist.

Ohne diese Zusatzuntersuchungen kämen differentialdiagnostisch in Betracht:

1) Die embryonal einseitig angelegte, als Knoten tastbare Schilddrüse mit und ohne Überfunktion
2) Die kugelförmig umgebaute, diffus hyperthyreote Schilddrüse
3) Die knotige Hyperplasie der Schilddrüse mit oder ohne Überfunktion

4. Histologie

4.1 Histologische Beurteilung des Adenoms

Das typische Schilddrüsenadenom bildet einen sowohl solitär als auch multilokulär (12, 63) auftretenden gut abgekapselten Knoten in einer nicht oder nur wenig veränderten Schilddrüse. Die Größe des Knotens wechselt von einigen Millimetern bis zu einem Durchmesser von 10 cm - im allgemeinen 1 - 4 cm (63, 73). Gegenüber dem umliegenden Gewebe zeigt er eine deutlich gesteigerte Wachstumstendenz und komprimiert die benachbarten Areale.

Häufig sind bei ansonsten einheitlicher Struktur des Knotens im Zentrum bindegewebige und hyaline Narben, Nekrosen, Verkalkungen oder zystische Hohlräume erkennbar (24, 44). Art und Ursache dieser regressiven Veränderungen wurden u. a. von Hamperl (26) und Wegelin (73) untersucht, Bay (2) konnte deren Ergebnisse anhand einer Reihe von histologischen Schnitten und umfangreichen Druckmessungen bestätigen.

Hiernach sind vor allem das schnelle Wachstum bei Behinderung entsprechender Ausdehnung, die hyalinen Veränderungen in den Gefäßwänden, sowie die Kompression der dünnwandigen Venen für die Umbauvorgänge im Adenom verantwortlich. Diese Faktoren führen zu einer zunehmenden Drucksteigerung und einer Ansammlung interstitieller Flüssigkeit, die letzten Endes in eine Zystenbildung übergehen kann.

Eine derartige zystische Degeneration ist ab einer bestimmten Größe sowohl bei der Ultraschalluntersuchung (24) als auch bei der Szintigraphie (39) nachzuweisen; so fanden Kempe und Mitarbeiter (39) bei 38 % ihrer autonomen Adenome eine entsprechende verminderte Aktivitätsanreicherung im Zentrum des Knotens. Bei der in vereinzelten Fällen erfolgten Punktion dieses Bezirks wurde Zystenflüssigkeit aspiriert.

Es scheint verständlich, daß ein solcher zentraler Gewebsausfall zu einer spntanen Besserung der klinischen Symptome führen kann (59, 74); andererseits ver-

bleibt oft in den Randbezirken hochaktives Epithel, das durch fortlaufende Epithelsprossung in der Lage ist, die vermehrte Hormonproduktion aufrecht zu erhalten (2).

Auch in nicht regressiv veränderten Anteilen des Adenoms zeigt das histologische Bild eine derartig große Variationsbreite, daß die Beurteilung erschwert ist und die Zuordnung zu einem bestimmten histologischen Typ mehr oder minder willkürlich geschehen muß (12).

Nach Wegelin (73) werden heute folgende histologische Formen unterschieden:

Parenchymatöse Form	Kolloide Form
trabekuläres Adenom	makrofollikuläres Adenom
tubuläres Adenom	papilläre makrofolli-
mikrofollikuläres Adenom	kuläres Adenom

Parenchymatöse Form: Makroskopisch besteht eine weitgehende Ähnlichkeit der mikrofollikulären, trabekulären und selten auch tubulären Adenome. Diese Tumoren imitieren die normale Schilddrüsenstruktur, sind also parenchymatös. Histologisch bauen sie sich jedoch aus Follikeln, soliden Epithelsträngen oder Drüsenschläuchen auf. Die trabekuläre Form gleicht in ihrem Aufbau dem der embryonalen Schilddrüse und wird deshalb im amerikanischen Schrifttum als "embryonal adenoma" bezeichnet, die mikrofollikuläre Form dem der fetalen Schilddrüse, sie entspricht dem "foetal adenoma" der amerikanischen Nomenklatur.

Kolloide Form: Im Gegensatz zur grau-weißen Farbe der parenchymatösen Knoten zeigen die makrofollikulären und makropapillären Adenome eine glasige, braun bis graurote Schnittfläche. Mikroskopisch bestehen sie aus großen kolloidreichen Follikeln, in deren Lichtung oft einzelne papillenartige Strukturen hineinragen. Sie ähneln dem histologischen Befund nach normalen Schilddrüsengeweben mit morphologischen Zeichen einer gesteigerten Aktivität (hohes Epithel, Proliferationsneigung).

Derartige Adenome müssen von den viel häufigeren adenomartigen Wucherungen im Rahmen diffuser Kolloidstrumen mit knotiger Hyperplasie unterschieden werden, was bei der unscharfen Grenze zwischen hyperplastischem Knoten und echtem Adenom große Schwierigkeiten bereiten oder morphologisch sogar unmöglich sein kann (28).
Diese Feststellung mögen auch die Ergebnisse von Hunter (35), Zeidler (77) sowie die der eigenen Untersuchungen unterstreichen, da hier bei einer Reihe von autonomen Adenomen, die durch Regulationsstudien abgesichert waren, der histologische Befund von einer Struma multinodosa colloides oder einer adenomatösen Struma sprach (s. S. 26).

Eine andere Einteilung der Adenomformen erfolgte 1953 durch Warren und Meissner (71). Sie faßten alle Formen, die Follikel zeigen oder bilden können, unter dem Begriff "follikuläres Adenom" zusammen und stellten ihnen die papillären Formen gegenüber:

1. Papilläres Adenom
2. Follikuläres Adenom: embryonales, fetales, mikrofollikuläres, makrofollikuläres, einfaches, kolloidreiches, trabekuläres und Hürthlzell Adenom.

Eine Sonderstellung nimmt hier das zuletzt aufgeführte Hürthlzell-Adenom ein, das in der europäischen Literatur dem von Hamperl (27) beschriebenen Onkozytom entspricht. Weitere Bezeichnungen lauten: "Großzellig eosinophiles Adenom", "onkozytäres Adenom". Makroskopisch handelt es sich um markige, meist braun gefärbte Knoten, mikroskopisch um kleinfollikulär, großfollikulär oder trabekulär gebaute Geschwülste, die durch ihre große Epithelien mit eosinophil gekörntem Zytoplasma, die Onkozyten charakterisiert sind. Das typische Onkozytom ist fast ausschließlich aus derartigen Epithelien aufgebaut.

Klinisch sind diese Adenome bedeutungsvoll, da sie an der Grenze der Gutartigkeit stehen (27, 60). Sie müssen auch bei ganz regelmäßiger Struktur nach Kapsel-

durchbrüchen und Gefäßeinbrüchen als wichtigen Zeichen der Malignität abgesucht werden. Selbst bei Fehlen derartiger Hinweise sollten die Patienten postoperativ regelmäßig kontrolliert werden.

Immerhin berichtet Thompson (68), daß 3 von 4 seiner Patienten mit der Diagnose eines benignen Onkozytoms schließlich doch an einem Karzinom der Schilddrüse starben.

4.2 Abgrenzung gegenüber anderen Schilddrüsentumoren

Die Malignomdiagnostik erweist sich bei der Schilddrüse als sehr problematisch; dies wird auch daran deutlich, daß gelegentlich in wissenschaftlichen Arbeiten eine Gruppe der potentiell malignen Schilddrüsentumoren aufgeführt wird (38). Hier ist an erster Stelle das "großzellig metastasierende Adenom" (Synonyme: "onkozytäres Karzinom", "großzellig eosinophiles Karzinom") zu nennen. Sein makroskopisches Bild kann weitgehend dem seiner benignen Variante gleichen. Mikroskopisch ist dieser Tumor vorwiegend follikulär gebaut. Wie die anderen Schilddrüsenmalignome kann er aber auch papilläre, trabekuläre oder sogar anaplastische Formationen einschließen. Seine Epithelien sind eosinophil granuliert und häufig recht vielgestaltig, die Kerne zeigen oft auffällige polyedrische Nukleolen. Für den Malignitätsnachweis sind auch bei diesem Tumor - abgesehen von den Metastasen - Kapsel- und Gefäßinvasionen entscheidend (68).

Eine selten beschriebene und umstrittene Form ist das sogenannte "metastasierende Adenom", bei dem neben einem intensiv speichernden Knoten Metastasen außerhalb der Schilddrüse auftreten (73, 77). Die Diagnose wird hier häufig erst über den Umweg der Metastase gestellt, da der mikroskopische Nachweis der Malignität schwierig sein kann. Den Epithelzellen fehlt möglicherweise jeglicher Hinweis auf den bösartigen Charakter, so daß bei

fast ausschließlich hämatoger Metastasierung der Gefäßeinbruch das wichtigste Kriterium für die Beurteilung darstellt.

Unterschiedliche Auffassungen bestehen bei der Einschätzung der papillären Tumoren. So fällt es dem Pathologen oft schwer, das papilläre Karzinom vom gutartigen Adenom dieses Typs zu unterscheiden. Auch hier muß er auf den Nachweis von Kapseleinbrüchen und hauptsächlich Lymphgefäßinvasionen größtes Gewicht legen. Einige Autoren gehen aufgrund dieser begrenzten Möglichkeiten, die benigne Form des Papilloms von der malignen zu trennen, sogar so weit, daß sie sämtliche papilläre Tumore als papilläre Karzinome bezeichnen (12).

Zusammenfassend lassen sich für diese drei Formen folgende histologische Kriterien der Bösartigkeit aufstellen:

1. nicht degenerative Abweichungen in Zell- und Kernstruktur
2. Invasion von Blut- und Lymphgefäßen, Infiltration der Kapsel
3. Metastasen

Maligne Schilddrüsentumoren: Ausgehend von den Empfehlungen des internationalen Krebskongresses der UICC 1968 geben Klein et al. (40) folgende Einteilung:

1. Karzinome
   - 1.1 Karzinome der Thyreozyten
     - 1.1.1 differenziert
       - 1.1.1.1 follikulär
       - 1.1.1.2 papillär
     - 1.1.2 undifferenziert
       - 1.1.2.1 kleinzellig
       - 1.1.2.2 spindelzellig
       - 1.1.2.3 polymorphzellig
   - 1.2 Karzinome der C-Zellen
   - 1.3 Plattenepithel-Karzinome
2. Sarkome
   - 2.1 Fibrosarkom
   - 2.2 andere Sarkome

3. Verschiedenartige Malignome
   3.1 Karzinosarkom
   3.2 malignes Hämangioendotheliom
   3.3 malignes Lymphom
   3.4 malignes Teratom
4. Nicht klassifizierbare maligne Tumoren
5. Tumorähnliche Veränderungen
6. Metastasen extrathyreoidaler Tumoren

Da zwischen Morphologie und Klinik gewisse Zusammenhänge bestehen, die für die Diagnostik, Therapie und Prognose entscheidend sind, kann man für die Praxis eine vereinfachte Einteilung verwenden:

1. Differenzierte Adenokarzinome (follikulär, papillär)
2. Undifferenzierte und anaplastische Karzinome
3. Sarkome

In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit ist nur die erste Gruppe von Interesse, da nur diese Karzinomformen eine dem Adenom ähnliche histologische Struktur aufweisen können und zudem gleich dem autonomen Adenom zu einer intensiven Radiojodspeicherung befähigt sind. Eine derartige aktive Beteiligung der Karzinomzellen am Jodstoffwechsel hatte man über lange Zeit aus theoretischen Erwägungen für unmöglich gehalten (10, 54, 56). Erst in den letzten Jahren durchgeführte postoperative Radioautographien des Karzinomgewebes zeigten, daß ein differenziertes Karzinom sehr wohl die Fähigkeit zur Radiojodkonzentration besitzen und somit u. U. im Szintigramm als "heißer Knoten" in Erscheinung treten kann (20).

Entsprechend ihrem hohen Differenzierungsgrad ist die Prognose der follikulären und papillären Karzinome relativ gut (28, 38, 50), wobei sie natürlich von Ausmaß der Invasion abhängt. Ist die Invasion so gering, daß das Karzinom makroskopisch wie ein Adenom aussieht und mikroskopisch nur begrenzte Kapsel- oder Gefäßeinbrüche zeigt, ist mit der Operation eine hohe Heilungsrate zu erzielen (38, 71, 78).

5. Ergebnisse

5.1 Übersicht über die Patienten

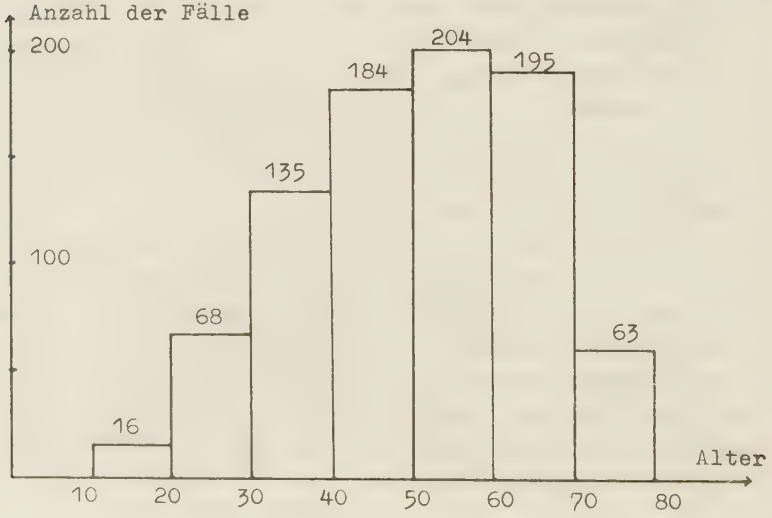
Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von 862 Patienten, die von 1960 - 1976 wegen eines autonomen Adenoms in der 2. Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt worden waren. Der Einzugsbereich der Schilddrüsenambulanz entsprach mit Ausnahmen dem Großraum Düsseldorf.

Die Aufgliederung der autonomen Adenome nach bestimmten Gesichtspunkten ergab folgendes Bild:

Altersverteilung

Das autonome Adenom ist vorwiegend eine Erkrankung in höherem Alter. So fand sich im Düsseldorfer Patientengut eine relativ gleichmäßige Verteilung in den höheren Altersgruppen mit einem leichten Gipfel im 6. Jahrzehnt. Insgesamt waren 74 % der Patienten älter als 40 Jahre. Damit entspricht die gefundene Altersverteilung in etwa derjenigen, die von anderen Autoren beschrieben worden ist (39, 51, 64, 77). (Abbildung 3)

Abbildung 3: Altersverteilung des autonomen Adenoms, n=862



Geschlechtsverteilung

Wie bei der Hyperthyreose wird auch hier die Dominanz des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen Geschlecht in einem Verhältnis von 6 : 1 deutlich, d.h. 737 Patientinnen standen 125 Patienten gegenüber. In der Literatur wird vergleichsweise ein Verhältnis von 6,2 : 1 (12); 6,5 : 1 (55); 7,5 : 1 (64); 10 : 1 (69) und 17 : 1 (77) angegeben.

Verhältnis von kompensierten zu dekompensierten autonomen Adenomen

Bei 322 Patienten (37 %) zeigte sich szintigraphisch das Bild des kompensierten, bei 540 Patienten das des dekompensierten autonomen Adenoms. Zum Vergleich die Ergebnisse von Pohl (63): 23 % kompensiert, 77 % dekompensiert.

Bei der Überprüfung bestätigten sich die bisherigen Erfahrungen, daß bei der dekompensierten Form das durchschnittliche Erkrankungsalter höher liegt und eine häufigere Hyperthyreosesymptomatik vorzufinden ist.

Therapiewahl

Die Durchsicht der 862 kontrollierten autonomen Adenome ergab, daß bei 256 Patienten zunächst keine Behandlung durchgeführt worden war. Die Gründe hierfür waren den Krankengeschichten nicht immer zu entnehmen - in der Mehrzahl der Fälle war die Weiterbehandlung der Patienten jedoch andernorts erfolgt oder das autonome Adenom wies eine derartig diskrete Symptomatik auf, daß eine regelmäßige Kontrolle des Krankheitsbildes genügte, um bei Bedarf mit der Therapie zu beginnen.

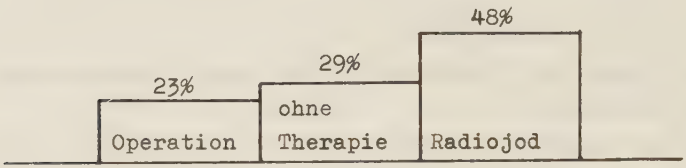
Hierfür stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung: Einmal die Resektion mit radioaktivem Jod, zum anderen die operative Enukleation des Adenoms.

In 412 von den 606 verbleibenden Fällen wurde von der Möglichkeit der J^{131}-Therapie Gebrauch gemacht. Bei diesen Patienten lag meist eine relative Kontraindikation vor oder die Operation wurde von ihnen abgelehnt.

194 Adenome wurden schließlich operativ entfernt und im Anschluß vom Pathologen mikroskopisch beurteilt, in

181 Fällen waren die Berichte verfügbar. Allein bei dieser operativen Gruppe bestand also die Vergleichsmöglichkeit zwischen dem präoperativen Befund eines kompensierten oder dekompensierten autonomen Adenoms und dem Ergebnis der histologischen Untersuchung.

Abbildung 4: Therapiewahl



Histologische Auswertung der operierten autonomen Adenome

Die histologische Differenzierung der 181 autonomen Adenome führte zu einer Reihe von bemerkenswerten Ergebnissen:

Tabelle 2: Histologie	n	%
a) Struma nodosa colloides	72	40
b) mikrofollikuläres Adenom	28	15
makrofollikuläres Adenom	32	18
mikro-, makrofoll. Mischform	41	23
c) Onkozytom	4	2
d) metastasierendes Adenom	1	0,5
e) Karzinome	3	1,5

a) Auffällig ist die große Anzahl von 72 autonomen Adenomen, die vom pathologischen Befund her als nodöse Kolloidstrumen eingestuft worden waren. Hierfür bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an. Zum einen kann ein kleines, intensiv speicherndes Adenom - eingebettet in eine größere Kolloidstruma - aufgrund seiner geringen Ausmaße dem Untersucher beim Anfertigen der histologischen Schnitte entgehen. Zum anderen ist es möglich, daß das operativ entfernte Schilddrüsengewebe nicht eindeutig der einen oder anderen Form, nämlich einem Adenom oder einer nodösen Struma zugeordnet werden kann (35). Auf diese Problematik weisen auch Hedinger und Egloff (28) hin.

b) Es fanden sich ausschließlich follikuläre Adenomformen, wobei die mikro-, makrofollikuläre Mischform am häufigsten auftrat. Trabekuläre, tubuläre oder papilläre Adenome wurden nicht beobachtet.
c,d,e) Insgesamt stieß man bei der mikroskopischen Betrachtung der autonomen Adenome in 8 Fällen auf maligne oder potentiell maligne Schilddrüsentumoren. Dabei hatten die Onkozytome, das metastasierende Adenom und die verschiedenen Karzinome in der präoperativen Diagnostik das Vorliegen eines autonomen Adenoms vorgetäuscht oder waren bei der histologischen Untersuchung in der Umgebung eines Adenoms aufgefallen.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Häufigkeitsangabe von 2 % fakultativ maligner und 2 % maligner autonomer Adenome bei einem chirurgischen Krankengut von 181 Fällen keinerlei Rückschluß auf die wahren Häufigkeitsverhältnisse solcher Adenomformen erlaubt. Angaben über die Malignominzidens von autonomen Adenomen zu machen, kann also nicht die Aufgabe dieser Arbeit sein, vielmehr sollen die einzelnen Fälle zeigen, daß die Fähigkeit zur differenzierten Funktion keine absolute Garantie für die Kontrolle über Wachstum und Aggressivität darstellt.

Bei diesen für die Fragestellung interessanten Fällen wurden nun zusätzlich zu den vorhandenen Unterlagen wie Funktions-, Lokalisation-, Regulationsstudien, makroskopisch operativen Befunden und pathologisch mikroskopischen Beurteilungen Einzelheiten und Ergebnissen aller erfolgten Untersuchungen zur Vervollständigung der Krankengeschichten sowie zur Absicherung der Diagnose von den weiterbehandelnden Fachärzten eingeholt. Im folgenden sollen deshalb 8 Fälle ausführlich beschrieben und erläutert werden.

5.2 Fallbeschreibungen

1. M. M., weiblich, geb. 16.7.1921

Bei der zum Zeitpunkt der Untersuchung 53-jährigen Patientin bestand von Kindheit an eine rechtsseitige kleine Struma, die bis vor zwei Jahren keine lokalen oder allgemeinen Beschwerden verursacht hatte. Jetzt klagte die Patientin über gelegentliche Hitzewallungen und stark vermehrtes Schwitzen.
Palpatorisch fand sich bei einem Halsumfang von 39 cm eine knotige Struma I. Grades mit einem etwa mandarinengroßen festen und derben Knoten in Isthmushöhe des rechten Schilddrüsenlappens.
Die Radiojodaufnahme betrug 41% / 38% / 29% nach 2, 24 und 48 Stunden, die Serumgesamtaktivität war nach 48 Stunden mit 4,7% PB^{131}J/Liter Serum erheblich erhöht.
PBI: 8,5 µg/100 ml; T_4: 9,3 µg/100 ml; T_3: 282 ng/100 ml
Im Szintigramm zeigte sich eine überwiegende Speicherung im Bereich des tastbaren Knotens, der sich dann beim anschließenden Suppressionstest isoliert darstellte.
Präoperative Diagnose: nach Suppression dekompensiertes autonomes Adenom mit Hypertrijodthyroninämie
Therapie: Bei der Operation fand sich rechtsseitig ein pflaumengroßer Knoten, der teils stumpf, teils scharf freipräpariert wurde und enukleiert werden konnte (I). Da der linke Schilddrüsenlappen auf ca. Faustgröße vergrößert war, erfolgte hier eine linksseitige subtotale Strumaresektion (II).
Histologische Beurteilung:
(I) Mikrofollikuläres Schilddrüsenadenom mit Zeichen der endokrinen Aktivität
(II) Mikrofollikuläres Schilddrüsenadenom, jedoch ohne Zeichen der endokrinen Aktivität
In beiden Fällen kein Anhalt für bösartiges Wachstum.

Bei einer zwei Monate später erfolgenden Kontrolluntersuchung zeigte sich rechts oberhalb der Strumektomienarbe ein nicht schluckverschieblicher Knoten, der im Szintigramm als kalter Bezirk imponierte. Zur Abklärung leitete man weitere Untersuchungen ein, so eine Röntgenaufnahme des Thorax mit Breischluck zur Darstellung des Ösophagus. Hierbei wurde in einem vergrößerten rechten Schilddrüsenlappen ein Kalkschatten sichtbar. Bei der Aspirationspunktion dieses Bezirks fanden sich im Ausstrich atypische Zellen, die einen Malignomverdacht nicht ausschließen konnten.

Bei der erneuten Operation stieß man im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens auf einen relativ gut begrenzten Knoten, der jedoch beim Aufschneiden den Eindruck eines malignen Geschwulstes machte. Die histologische Schnellschnittuntersuchung ergab ein onkozytäres Adenom, so daß man sich zu einer rechtsseitigen Hemithyreoidektomie entschloß. Mehrere histologische Kontrollen ergaben keinen Anhalt für eine maligne Entartung, jedoch gilt diese Adenomart erfahrungsgemäß als fakultativ maligne.

2. R. H., weiblich, geb. 11.4.1935

Bei der Untersuchung berichtete die Patientin über eine zunehmende Nervosität und innere Unruhe, außerdem befalle sie gelegentlich ein Herzjagen.
Die Palpation erbrachte eine knotige und harte aber verschiebliche Struma Ia im Bereich des rechten Schilddrüsenlappens, Halsumfang 38 cm.
Beim Zweiphasen-Radiojod-Test kam es zu im unteren Normbereich liegenden Speicherwerten (18%/38%/37%), die Serumgesamtaktivität war allerdings leicht erhöht (0,5% PB^{131}J/Liter Serum).
Das Szintigramm zeigte einen "heißen Knoten" von Kirschgröße im oberen Anteil des rechten Schilddrüsenlappens, wobei der linke Schilddrüsenlappen nur noch angedeutet

mit Aktivität belegt zur Darstellung kam. Nach Applikation von Trijodthyronin fand sich im wesentlichen nur noch eine Speicherung innerhalb des rechts tastbaren Knotens.
Präoperative Diagnose: noch kompensiertes autonomes Adenom rechts
Therapie: Nach einer linksseitigen subtotalen, subkapsulären Strumaresektion ergab die Schnellschnittuntersuchung ein Onkozytom der Schilddrüse, so daß man sich zur Hemithyreoidektomie links entschloß. Diese nachträglich resezierten Schilddrüsenanteile waren dann frei von Resten des Onkozytoms.
Histologische Beurteilung: Onkozytom der Schilddrüse

3. U. H., weiblich, geb. 2.9.1937

Im Vordergrund der Beschwerden der 37-jährigen Patientin stand die Neigung zu Schwitzen, Nervosität und Schlaflosigkeit.
Bei den diagnostischen Maßnahmen erbrachten sowohl die labormedizinischen Untersuchungen als auch das Radiojodstudium keine eindeutig pathologischen Resultate, so lag das T_4 mit 10,5 µg/100 ml an der oberen Grenze der Norm, die Radiojodaufnahme betrug 22% / 33% und 44%, lediglich die Serumgesamtaktivität wies mit 1,26 PB ^{131}J/Liter auf einen erhöhten intrathyreoidalen Jodumsatz hin. Erst die im Anschluß durchgeführte Schilddrüsenszintigraphie erbrachte die Diagnose eines 4x4 cm großen speichernden Bezirks im linken unteren Schilddrüsenpol bei gleichzeitiger Suppression der übrigen Schilddrüsenanteile. Nach Injektion von 2 x 5 IE TSH stellte sich auch die restliche Schilddrüse im Wiederholungsszintigramm dar (Abb. 5).
Präoperative Diagnose: dekompensiertes autonomes Adenom
Therapie: Da die Schnellschnittuntersuchung der anfangs subtotal entfernten Schilddrüse ein Onkozytom ergab, wurde

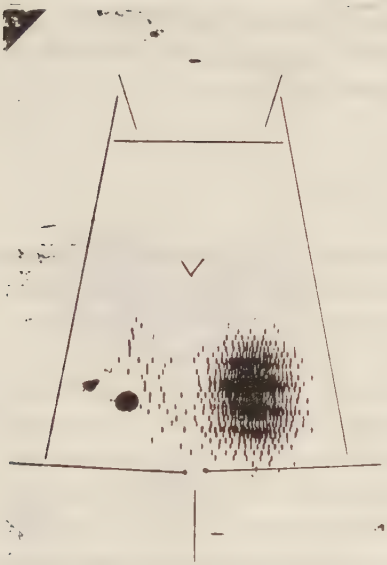
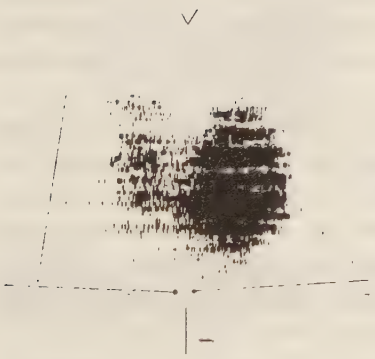


Abbildung 5: Fall Nr. 3

Dekompensiertes autonomes Adenom links

1. Szintigramm



2. Szintigramm nach TSH - Stimulation

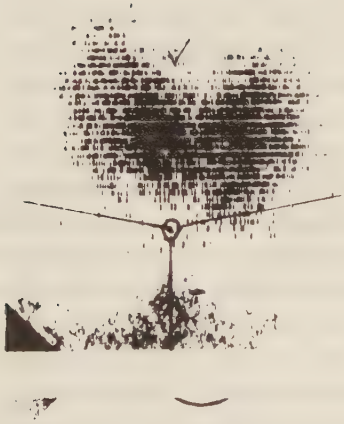
aus Rücksicht auf die potentielle Malignität dieses Tumors eine Hemithyreoidektomie links durchgeführt.
Histologische Beurteilung: nekrotisch zerfallendes Schilddrüsenadenom sowie großes Onkozytom ohne sichtbare Gefäßeinbrüche oder Kapselinfiltration.

4. K. S., männlich, geb. 6.8.1928

Der 47-jährige Patient wurde mit der Diagnose eines kompensierten autonomen Adenoms im September 1975 an die Schilddrüsenambulanz überwiesen. Zu diesem Zeitpunkt gab er kaum Beschwerden an.
Bei der Palpation fand sich eine diffuse weiche Struma Ib mit einem weichen umschriebenen Bezirk links und einem derben, mandarinengroßen Knoten im rechten Isthmusbereich. T_4-Test: 4,9 µg/100 ml, euthyreote Stoffwechsellage. Aufgrund der Vorbefunde handelte es sich um ein durch Szintigramm und Suppressionstest gesichertes kompensiertes autonomes Adenom links mit kaltem Bezirk im Bereich des Jugulum (Abb. 6).
Therapie: Es wurde zunächst eine subtotale Resektion der linksseitigen Schilddrüse sowie die Enukleation eines kirschgroßen Knotens rechts mit Keilexzision aus dem rechten vergrößerten Schilddrüsenanteil ausgeführt. Nachdem die Schnellschnittuntersuchung des linksseitigen Schilddrüsenmaterials die Diagnose eines Onkozytoms ergeben hatte, wurde gleich anschließend eine Hemithyreoidektomie vorgenommen.
Histologische Beurteilung: Die pathohistologische Untersuchung des rechten kirschgroßen Knotens ergab ein Kolloidadenom, während die Diagnose eines Onkozytoms links bestätigt wird: "Dieses Gewebe ist zum Teil auch trabekulär gewachsen und enthält nur geringes eingedicktes Kolloid. Kerne leicht hyperchromatisch und von geringer Polymorphie. Zytoplasmasaum breit und eosinophil granuliert. Kein sicheres infiltratives Wachstum im Bereich der Kapsel".

Abbildung 6: Fall Nr. 4

Kompensiertes autonomes
Adenom links



1. Szintigramm

2. Szintigramm nach
Suppression mit T_3

5. H. R., weiblich, geb. 23.10.1935

Im September 1975 stellte sich die Patientin in der Schilddrüsenambulanz mit zwei Monaten zuvor außerhalb erhobenen Jodstoffwechseldaten vor, die den Verdacht auf ein autonomes Adenom ergaben. Sie klagte besonders über einen beschleunigten Puls, Nervosität und vermehrtes Schwitzen.
Bei der Untersuchung war eine weiche, adenomatäse, gut verschiebliche Struma Ia zu tasten. Der Halsumfang betrug 35,5 cm.
Der T_4-Test fiel mit 10,6 µg/100 ml normal aus, bei der Thyroxinbestimmung durch Radio-Immun-Essay lag der Wert mit 14,2 µg/100 ml oberhalb der Norm. Das Zweiphasenradiojod betrug 13% / 61% und 64% nach 1, 24 und 48 Stunden, die Serumgesamtaktivität war mit 2,09 PB ^{131}J/Liter deutlich erhöht.
Während die Schilddrüse im ersten Szintigramm bei leicht kugeliger Deformierung eine Speicherung in allen Anteilen erkennen ließ, zeigte sich beim Suppressionstest eine ausschließliche Aktivitätsbelegung in einem pflaumengroßen Bereich des linken Schilddrüsenlappens.
Präoperative Diagnose: kompensiertes autonomes Adenom
Therapie: Digitale Enukleation eines mandelgroßen Knotens des linken Schilddrüsenlappens (I). Resektion des tastbaren mandarinengroßen Knotens im rechten Schilddrüsenlappen (II).
Histologische Beurteilung:
(I) Mikrofollikuläres Adenom
(II) Teils mikrofollikuläres, teils tubuläres bis trabekuläres Schilddrüsenadenom mit Übergang in ein Schilddrüsenkarzinom: "Das mikrofollikuläre, teilweise in trabekuläre Formationen übergehende Schilddrüsengewebe mit beginnender Kernpolymorphie hat die Kapsel gelegentlich breitflächig durchbrochen und zeigt stellenweise solide Proliferationen".

6. S. S., weiblich, geb. 12.5.1941

Bei der 32-jährigen Patientin hatte man schon vor zwei Jahren mittels Szintigraphie und TSH-Stimulationstest ein dekompensiertes autonomes Adenom festgestellt und die Enukleation des vorliegenden Knotens empfohlen.
In der Zwischenzeit war der Bezirk nach Angaben der Patientin größer geworden, außerdem klagte sie jetzt über eine zunehmende Nervosität und Unruhe.
Bei der Untersuchung tastete man links oberhalb des Jugulums eine tomatengroße derbe Resistenz, die auch Ursache eines deutlich hörbaren Stridors war.
Radiojodzweiphasentest: 53% / 53% / 42% nach 2, 24, 48 Std.
Das totale PB^{131}J war mit 2,9% Dosis/Liter deutlich erhöht. T_3-Test: 1,04 µg/100 ml; T_4-Test: 11,4 µg/100 ml.
Im Szintigramm speicherte der linksseitige Knoten bei vollständiger Suppression der übrigen Schilddrüsenanteile isoliert Aktivität.
Präoperative Diagnose: dekompensiertes autonomes Adenom
Therapie: Extirpation des Knotens
Histologische Beurteilung: Neben follikulärem auch papillär proliferiertes Drüsenepithel mit relativ gleichförmigen Zellen. Teilweise jedoch Gefäßeinbrüche und Kapselinfiltrationen.
Teils follikuläres, teils papilläres Schilddrüsenkarzinom.
Aufgrund dieser feingeweblichen Diagnose war eine Nachresektion mit totaler Schilddrüsenentfernung notwendig.
Im entnommenen Restgewebe waren ebenfalls wieder Anteile des Karzinomgewebes nachweisbar.

7. H. N., weiblich, geb. 7.10.1954

Bei ihrer Vorstellung berichtete die 19-jährige Patientin, daß ihr seit ungefähr einem Jahr eine Zunahme ihres Halsumfanges auffalle, was mit einem Globusgefühl und Luft-

not einhergehe. Die körperliche Leistungsfähigkeit sei normal, allerdings klagte sie über innere Unruhe und vermehrtes nächtliches Schwitzen.
Bei einem Halsumfang von 35,5 cm war eine weiche diffuse Struma I. bis II. Grades zu tasten. Im rechten Schilddrüsenlappen fand sich ein schluckverschieblicher, derber, ca. 6 cm meßender Knoten.
Beim Zweiphasenradiojodtest kam es zu im Normbereich liegenden Speicherwerten (15%/38%/40%), allerdings war das Gesamtserum PB^{131}J mit 3,1%/Liter deutlich erhöht. Die in-vitro-Tests fielen normal aus: T_3 1,04 µg/100 ml; T_4 13,0 µg/100 ml; ETR 1,02.
Im Szintigramm stellte sich eine kleine Struma dar, deren rechter Lappen eine gegenüber dem restlichen Schilddrüsengewebe vermehrte Aktivitätsbelegung aufwies. Wegen des Verdachts auf ein kompensiertes autonomes Adenom wurde ein Suppressionstest mit Thybon vorgenommen. In diesem Fall erfolgte die Speicherung fast ausschließlich im Bereich des tastbaren Knotens rechts, während der linke Schilddrüsenlappen nur angedeutet mit Aktivität belegt war.
Präoperative Diagnose: kompensiertes autonomes Adenom
Therapie: Das Adenom wurde durch eine subtotale, subkapsuläre Strumaresektion rechts entfernt. Beim Operationspräparat handelte es sich um ein mandarinengroßes Gewebsstück mit einem gut mandelgroßen zystisch aufgelockerten Knoten. Histologisch erwies sich das Gewebe als ein C-Zellenkarzinom, wobei sich der Tumor teilweise in mikrofollikulären Strängen, an manchen Stellen auch in soliden Verbänden ausgebreitet hatte. Die Kapsel war stellenweise infiltriert.
Histologische Beurteilung: C-Zellenkarzinom
Aufgrund dieses Befundes wurde 4 Tage später eine totale rechtsseitige Thyreoidektomie, die Extirpation des Lobus pyramidalis sowie eine Keilresektion aus dem linken Schilddrüsenlappen vorgenommen. Bei dem nachresezierten Material fanden sich jedoch keine restlichen Tumoranteile.

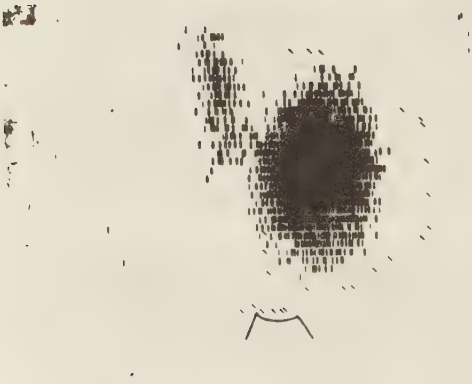
8. S. S., weiblich, geb. 15.6.1954

Die Patientin wurde bereits mit der Diagnose eines dekompensierten autonomen Adenoms an die Schilddrüsenambulanz überwiesen. Subjektive Beschwerden bestanden kaum. Bei einem Halsumfang von 30 cm war links eine weiche, knotige Struma I zu tasten.
Gemäß den Unterlagen hatten sich beim Radiojodstudium folgende Werte ergeben: 62% / 66% / 58%; PB^{131}J 1,15%/Liter. ETR 1,22.
Im Szintigramm stellte sich bei glatter Randkonturierung und homogener zentraler Aktivitätsbelegung ein ca. 5x3 cm meßender Bezirk im linken Schilddrüsenlappen dar. Nach dreitägiger Gabe von 5 IE TSH zeigte sich auch auf der rechten Seite jodspeicherndes Schilddrüsengewebe (Abb. 7).
Präoperative Diagnose: dekompensiertes autonomes Adenom
Therapie: Ausschälung eines kinderfaustgroßen Tumors des linken Schilddrüsenlappens.
Die histologische Beurteilung des entnommenen Gewebes ergab ein organoides Schilddrüsenkarzinom mit soliden trabekulären Proliferationen und eindeutigen Infiltrationen des Kapselgewebes, so daß eine nachfolgende linksseitige Hemithyreoidektomie notwendig wurde. Histologische Schnitte des nachresezierten Materials zeigten keine karzinomverdächtigen Zellen mehr.
Histologische Beurteilung: Trabekuläres Schilddrüsenkarzinom. Bei einer szintigraphischen Kontrolle hatten die verbliebenen Teile des rechten Lappens ihre Funktion wieder aufgenommen - man fand einen gut pflaumengroßen Radiojodspeichernden Bezirk.

Abbildung 7: Fall Nr. 8

Dekompensiertes autonomes Adenom links

1. Szintigramm



Szintigramm nach TSH - Stimulation

6. Karzinome in autonomen Adenomen - Literaturrückblick

In den letzten 15 Jahren ist eine Anzahl von vergleichbaren Fällen in der Weltliteratur beschrieben worden. Diese Mitteilungen verschiedener Autoren wurden einer kritischen Durchsicht unterzogen und seien im folgenden zur Ergänzung der Düsseldorfer Fälle aufgeführt. Einschränkend muß an dieser Stelle gesagt werden, daß man bei den einbezogenen Berichten nicht ersehen konnte, ob in jedem einzelnen Fall eine Absicherung der szintigraphischen Diagnose "autonomes Adenom" durch Funktions- und Regulationsstudien erfolgt war, so daß die genaue Zahl der echten autonomen Adenome nicht festgestellt werden kann.

Der erste Bericht über ein "malignes autonomes Adenom" findet sich im Jahre 1958 und wurde von Molnar und Mitarbeitern (53) veröffentlicht. Bei der histologischen Untersuchung eines präoperativ als dekompensiertes autonomes Adenom eingestuften Schilddrüsenknotens waren sie überraschenderweise auf ein sogenanntes "occult sclerosing adenocarcinoma" gestoßen. Dabei lag das papilläre Tumorgewebe im Zentrum des Knotens und war ansonsten von hyperplastischem Schilddrüsengeweben umgeben. Diese Formationen machte Molnar schließlich auch für die vermehrte Jodaktivität sowie für die autonome Hormonproduktion verantwortlich.

Ein Jahr später fand Weiss (3) bei einer großen unveröffentlichten Untersuchungsreihe zwei Patienten mit Karzinomgewebe in autonomen Adenomen. Auch hier wurde die Diagnose nur anhand der mikroskopischen Betrachtung gestellt, die kleine, nicht infiltrierende Herde innerhalb der Knoten zeigte.

Meadows (48) entdeckte in einem szintigraphisch heißen autonomen Knoten ein papilläres Karzinom.

Fuchsig und Kemminger (16) berichteten über drei histologisch maligne autonome Adenome in einer Serie von 107 Operierten.

Becker (3) beschrieb ausführlich zwei Fälle, bei denen sich postoperativ ein papilläres Karzinom ergab. Die erste Patientin hatte das Bild eines fast dekompensierten autonomen Adenoms der rechten Schilddrüse geboten. Der während der Operation angefertigte Gefrierschnitt zeigte auch zunächst ein follikuläres Adenom; erst anhand von Serienschnitten fand man im Zentrum des Adenoms ein ca. 1 cm messendes papilläres Karzinom. Die zweite Patientin wurde ebenfalls wegen eines dekompensierten autonomen Adenoms operiert, auch hier erbrachte die Histologie ein papilläres Karzinom mit beginnender Kapselinfiltration.

Bay (2) berichtete in einer Serie von 53 operierten autonomen Adenomen über einen zufälligen Befund, der an das von Graham zuerst beschriebene "noncapsulated, sclerosing adenocarcinoma" erinnerte.

Sussmann (67) veröffentlichte den Fall eines 6-jährigen Mädchens, bei dem aufgrund der präoperativen Diagnostik ein autonomes Adenom angenommen worden war. Bei der pathohistologischen Beurteilung fand sich dann jedoch ein gemischt papillär, follikuläres Karzinom, das bereits einen ganzen Schilddrüsenlappen befallen hatte.

Van Berg (70) zeigte in einer Arbeit über 37 maligne Strumen das Bild eines szintigraphisch als autonomes Adenom fehlgedeuteten, histologisch gesicherten Schilddrüsenkarzinoms, ohne im Text weiter darauf einzugehen.

Freyschmidt (14) teilte unter 42 operierten autonomen Adenomen den Fall eines malignen Schilddrüsentumors mit.

Oberdisse und Klein (55) wiesen auf 3 besondere Fälle ihres Operationsgutes an autonomen Adenomen hin, bei denen die Histologie bereits deutliche Zeichen beginnender maligner Degeneration in Form von Kapselinfiltrationen und Venoleneinbrüchen erkennen ließ.

Guinet und Tournaire (23) beschrieben 2 Patientinnen, die von der Klinik und Szintigraphie her die typischen Kriterien eines autonomen Adenoms erfüllten, bei denen sich aber schließlich doch ein maligner Schilddrüsentumor zeigte. So erbrachte die Enukleation und anschließende

histologische Untersuchung in beiden Fällen ein differenziertes teils follikuläres, teils trabekuläres Karzinom, wobei die bösartigen Veränderungen im Fall der zweiten Patientin erst durch die Anfertigung von Stufenschnitten durch das Adenom sichtbar wurden.

Ghose (20) berichtete über einen Fall, bei dem die Szintigraphie eine überwiegende Speicherung im Bereich eines anschließend operativ belegten Karzinoms zeigte, während das restliche Schilddrüsengewebe in seiner Funktion suppremiert war. Histologisch handelte es sich bei diesem autonomen Knoten um ein differenziertes follikuläres Karzinom.

Fujimoto (17) fiel im Szintigramm eines durch Regulationsstudien gesicherten dekompensierten autonomen Adenoms ein kleiner inaktiver Bezirk innerhalb des heißen Knotens auf. Bei der Operation fand man dann ein ca. 2 cm großes papilläres Karzinom, eingebettet in ein aktives follikuläres Adenom.

Gemsenjäger (19) verwies auf den besonderen Befund eines autonomen Adenoms mit ausgedehnten zentralen regressiven Veränderungen und einem kleinen Karzinom im erhaltenen Randparenchym.

Meier und Hamburger (49) fanden schließlich in einem ansonsten gutartigen Adenom einen kleinen, 0,5 cm messenden Herd mit einem papillären Karzinom.

Ein malignes Adenom wurde von Lamberg (43) veröffentlicht: Auch hier zeigte ein klinisch gesichertes dekompensiertes autonomes Adenom histologisch neben typischem follikulärem und papillärem Adenomgewebe charakteristische Strukturen eines papillären Karzinoms.

Hopwood (31) beschrieb schließlich den Fall eines 12-jährigen Mädchens mit einem durch TSH-Stimulation und T_3-Suppression belegten autonomen Adenoms, wobei die Operation ein nicht invasiv wachsendes papilläres Karzinom ergab.

Insgesamt wurden bisher 22 Fälle publiziert.

Tabelle Nr. 3: Mitteilungen über "maligne autonome Adenome"

Autoren	Geschlecht, Alter	Präoperative Diagnose	Histologie
1958, MOLNAR (53)	m, 28	dekompensiertes aut. Adenom	sklerosierendes Mikrocarcinom
1959, WEISS (3)	- , -	dekompensiertes aut. Adenom	karzinomatöse Herde im Adenomgewebe
1961, MEADOWS (48)	- , -	dekompensiertes aut. Adenom	papilläres Karzinom innerhalb des Adenoms
1962, FUCHSIG (16) KEMINGER	- , - - , - - , -	"toxische Adenome"	maligne Schilddrüsentumoren
1963, BECKER (3)	w, 21	noch kompensiertes aut. Aden.	papilläres Karzinom
1965, BAY (2)	- , -	autonomes Adenom	sklerosierendes Mikrocarcinom in papillärem Adenom
1968, SUSSMAN (67)	w, 6	dekompensiertes aut. Adenom	papilläres Karzinom m. follikulären Elementen
1970, VAN BERG (70)	- , -	autonomes Adenom	Schilddrüsenkarzinom
1970, OBERDISSE (55) KLEIN	- , - - , - - , -	autonome Adenome	Adenome mit beginnender maligner Degeneration
1970, GUINET (23) TOURNIAIRE	w, 59 w, 45	dekompensiertes aut. Adenom fast dekomp. aut. Adenom	differenz. foll./trab.Karzinom foll./trabekuläres Karzinom im Adenomgewebe
1971, GHOSE (20)	w, 68	dekompensiertes aut. Adenom	foll. Karzinom m. papill.Strukturen
1972, FUJIMOTO (17)	w, 27	dekompensiertes aut. Adenom	papilläres Karzinom, eingebettet in ein follikläres Adenom
1973, GEMSENJÄGER (19)	w, 19	dekompensiertes aut. Adenom	kleines Karzinom im Randsaum eines Adenoms
1975, MEIER (49) HAMBURGER	- , -	kompensiertes aut. Adenom	kleines Karzinom in benignem Adenom
1975, LAMBERG (43)	w, 18	dekompensiertes aut. Adenom	papilläres Karzinom
1976, HOPWOOD (31)	w, 12	dekompensiertes aut. Adenom	papilläres Karzinom

7. Diskussion

Stellt man nun die angeführten Publikationen den eigenen Beobachtungen gegenüber, so fällt auf, daß sich auch hier die maligne Entartung eines autonomen Adenoms meist als ein postoperativer Zufallsbefund erweist. Viele Autoren betonen, daß sie vor der Operation der als benigne Adenome eingestuften Tumoren nicht mit dem Auftreten bösartiger Veränderungen gerechnet hatten:
"Die häufigsten kasuistischen Mitteilungen betreffen klinisch stumme, bei histologischer Überprüfung zufällig und überraschend entdeckte Malignome des autonomen Adenoms, welches aus mechanischer oder funktioneller Indikation entfernt worden ist" (19).

Für diesen ungewöhnlichen Sachverhalt - bösartige Veränderungen im Bereich autonomen, intensiv speichernden Schilddrüsengewebes - bot Attie (1) drei Erklärungsmöglichkeiten an:

1. Bei dem heißen autonomen Knoten könnte es sich um ein hochdifferenziertes Karzinom mit großer Jodaktivität handeln.
2. Der heiße autonome Knoten könnte ein benignes Adenom sein, welches ein benachbartes nicht tastbares Karzinom verbirgt.
3. Ein größeres Adenom könnte einen zentral gelegenen kleinen jodinaktiven Karzinomherd szintigraphisch maskieren.

Zunächst einige Anmerkungen zu der ersten Möglichkeit:
Theoretisch sollte man erwarten, daß sich ein Schilddrüsenkarzinom aufgrund seines weniger differenzierten Zustandes in geringerem Umfange als das normale Schilddrüsengewebe am Jodstoffwechsel beteiligt (54).
Wie die deutlich größere Malignomhäufigkeit bei szintigraphisch kalten Knoten beweist, trifft diese Überlegung wohl auch in der Mehrzahl der Fälle zu, allerdings gibt es einige Ausnahmen:
Fitzgerald und Foote (13) konnten durch Aktivitätsmes-

sungen an nach Gabe von Radiojod gewonnenen Schilddrüsen zeigen, daß zwischen dem Jodaufnahmevermögen und der histologischen Struktur des Gewebes enge Beziehungen bestehen, so fanden sie eine Jodaufnahme in 75 % ihrer Fälle bei den ausdifferenzierten, in 25 % bei den weniger differenzierten Karzinomen. Ghose (20) konnte mit Hilfe der Autoradiographie bei seinem 1971 veröffentlichten Fall eines follikulär, papillären Karzinoms die Radiojodspeicherung des karzinomatösen Gewebes selbst sowie die Suppression der übrigen Schilddrüsenanteile beweisen. Differenzierte Karzinomformen sind also sehr wohl in der Lage, Jod beziehungsweise Radiojod aufzunehmen, so daß sie auch im Szintigramm als heiße Knoten imponieren können; allerdings ist hier der Hormonjodpool so klein, daß einmal aufgenommenes Radiojod (oder Pertechnetat) schneller wieder verloren geht als im angrenzenden Schilddrüsengewebe. Sequenzszintigraphisch imponiert dieser Wechsel vom heißen zum kalten Knoten als positives Leerlaufphänomen (65).

Daß man diese Hypothese Atties als Erklärung für das Auftreten von Karzinomen bei heißen autonomen Knoten durchaus in Betracht ziehen sollte, ergibt eine Durchsicht der histologischen Berichte aller Fallbeschreibungen. Auch wenn sich hier die unterschiedlichsten Tumorformen wie Onkozytome, metastasierende Adenome, follikuläre und papilläre Karzinome zeigen, so handelt es sich doch insgesamt um hochdifferenzierte Schilddrüsentumore, die man in einigen Fällen als direkte Ursache der vermehrten Aktivitätsbelegung ansehen könnte (20, 67).

Bei einer retrospektiven Untersuchung wie dieser ist das Radiojodverhalten im Karzinomgewebe natürlich nicht in jedem einzelnen Falle sicher zu beurteilen, so daß man Fälle von Jodinaktivität als auch Jodumsatz im Karzinomgewebe annehmen muß.

Allerdings ist allein die Tatsache, daß bösartiges Wachstum bei autonom funktionierenden Schilddrüsenknoten auftreten kann, von größerem praktischen Interesse als

die Frage, ob das Karzinomgewebe selber jodinaktiv oder jodumsetzend ist.

Für den Fall jodinaktiven Karzinomgewebes, von dem man annehmen kann, daß er zahlenmäßig überwiegt, bieten sich die unter Punkt 2 und 3 aufgeführten Erklärungen Atties an.

Gemeinsam ist diesen beiden Möglichkeiten, daß ein kleineres Karzinom durch ein unmittelbar in der Nähe gelegenes größeres, intensiv speicherndes Adenom palpatorisch und szintigraphisch kaschiert werden kann.

Die unter Punkt 3 einzuordnenden einzelnen Mitteilungen (2, 3, 17, 19, 23, 49, 53) über im Adenomgewebe eingebettete Karzinomherde führte verständlicherweise dazu, daß die maligne Entartung eines autonomen Adenoms verstärkt diskutiert wurde. So veröffentlichten Hamburger und Mitarbeiter einige Fälle, bei denen sie mehr als eine nur zufällige Beziehung zwischen dem Adenom und dem Karzinomherd vermuteten und eine gemeinsame neoplastische Genese beider Läsionen erwogen (24). Andere Autoren sprachen sich wiederum gegen eine solche Möglichkeit aus (44, 53, 54, 56): "Es gibt keinen Grund, warum ein Karzinom innerhalb eines Adenoms mit größerer Wahrscheinlichkeit auftreten soll als in jedem anderen Gebiet der Schilddrüse " (53).

Allgemein ist das Risiko der Karzinomentwicklung in einem Schilddrüsenadenom schwer einzuschätzen, da bisher nur wenige Entartungen gutartiger Adenome beobachtet und ausführlich beschrieben worden sind. Um den lückenlosen Übergang des Adenoms in ein Karzinom zu beweisen, müßte man in einem solchen Fall folgende weitgehende Untersuchungen anstellen:

a) präoperative Dokumentation des Knotens als autonom durch Suppression oder Stimulation
b) postoperative Autoradiographie, um den Jodumsatz im entnommenen Gewebe zu veranschaulichen
c) umfassende histologische Beschreibung und exakte Diagnose

Besonders die histologische Beurteilung und Abgrenzung der malignen Veränderungen von gutartigen Neubildungen bereitet bei der Schilddrüse große Schwierigkeiten (12, 41). Es stellt sich dabei immer wieder die Frage, welche histologische Strukturen die Einordnung des untersuchten Gewebes in die Kategorien "benigne" oder "maligne" rechtfertigen. So zeigen zahlreiche klinisch zweifellos gutartige Adenome Gewebsdestruktionen und Gefäßeinbrüche, die von manchen Autoren in jedem Fall, von anderen nur unter besonderen Bedingungen als Beleg für ein Malignom angenommen werden. Zu diesen Grenzfällen sind auch die sogenannten potentiell oder fakultativ malignen Tumoren wie das Onkozytom (Fall 1 - 4), das metastasierende Adenom (Fall 5) sowie das u. a. von Molnar (53) und Bay (2) beobachtete "nonencapsulated, sclerosing adenocarcinoma" zu zählen. Diese Situation führte zu dem Vorschlag, nur solche Tumoren als bösartig zu bezeichnen, die sich ihrem Verlauf nach so erwiesen. Da das im Einzelfall nur eine Frage der Zeit ist und die Gefahr einer Therapieverzögerung mit sich bringt, hält man sich heute durchweg an das histologische Bild als Malignomkriterium. Demnach ist eine Gewebsstruktur bösartig, wenn sie sich durch Gefäßarrosion, Infiltration in die Umgebung sowie lymphogene oder hämatogene Metastasierung auszeichnet.

8. Konsequenzen bei der Therapiewahl

Unumstritten bleibt, daß vermehrt speicherndes Schilddrüsengewebe, dessen Autonomität zudem durch Suppression oder Stimulation nachgewiesen wurde, szintigraphisch eher auf ein benignes Adenom als auf ein Malignom hinweist. Radiojodspeichernde autonome Schilddrüsenmalignome sind also selten und so liegt bei dieser Arbeit zweifellos eine Selektion hochdifferenzierter oder früh erkannter, oft wegen ihrer Kleinheit auch bei Jodinaktivität nicht erfaßbarer Karzinome vor.

Dennoch stellt sich die Frage, ob nicht die gelegentliche Beobachtung bösartiger Veränderungen bei autonomen Adenomen zu therapeutischen Konsequenzen führen sollte.

Prinzipiell bieten sich für die Behandlung des autonomen Adenoms zwei Verfahren an, zum einen die operative Enukleation, zum anderen die Resektion mit Radiojod - die Behandlungserfolge sind in beiden Fällen sehr gut.

Welche Methode zu bevorzugen ist, läßt sich dabei nicht generell beantworten, da sich die Therapiewahl nach individuellen Kriterien wie Größe und Konsistenz des Adenoms, Alter und Allgemeinzustand sowie Begleitkrankheiten des Patienten richten sollte, doch steht heute im allgemeinen die Operation im Vordergrund (15, 23, 24, 31, 66, 77). Die Risiken eines solchen Eingriffs sind Mortalität, Tetanie und Rekurrensparese, wobei diese Gefahren bei der in den meisten Fällen angebrachten bloßen Enukleation des Adenoms zu vernachlässigen sind (78).

Die Radiojodtherapie erscheint auf den ersten Blick problemloser, da hier die Applikation von J^{131} ohne lebensbedrohliche Komplikationen zu einer langsam fortschreitenden Inaktivierung des hyperaktiven Adenomgewebes führt. Allerdings ist auch diese Behandlungsmethode mit Risiken belastet, die bisher quantitativ nur schwer abschätzbar sind:

1. Der karzinogene Effekt des J^{131} am Schilddrüsenparenchym

2. Die Induktion einer Leukämie als Folge der durch die Radiojodtherapie verursachten Ganzkörperbestrahlung
3. Die Induktion negativer Mutationen in den Gonaden, ebenfalls als Folge der Ganzkörperbestrahlung

Zu der Frage einer Karzinominduktion am Schilddrüsengewebe bestehen unterschiedliche Auffassungen. Einig ist man sich darüber, daß die Schilddrüse im Kindesalter durch ionisierende Strahlen in einem Teil der Fälle zu neoplastischem Wachstum angeregt werden kann (37, 67, 75), während diese Möglichkeit im Erwachsenenalter abgelehnt wird (10). Zwar wurden vereinzelt Fälle von Schilddrüsenkarzinomen nach Radiojodtherapie von Adenomen beschrieben (24, 25, 42, 49), doch bleibt hier nach Ansicht der meisten Schilddrüsentherapeuten die Malignomfrequenz in etwa der gleichen Größenordnung wie die spontane.

Die Frage der Leukämieentstehung und der Schädigung der Keimdrüsen durch Radiojod steht noch offen (62). Vor allen Dingen bei der Gonadenbelastung gibt es in gewisser Hinsicht keine untere Dosisbegrenzung, so daß man, wenn möglich, diese Therapie im generationsfähigem Alter vermeiden sollte. Auf jeden Fall gehen die Risiken der im Einzelfall gut berechenbaren Ganzkörperbestrahlung parallel, so daß Bay (2) empfahl, die Indikation zur Radiojodtherapie des Erwachsenen auch von der jeweils verschiedenen, zuvor berechneten Ganzkörperdosis abhängig zu machen.

Die Indikation zur Operation ergibt sich demnach auch im Vergleich zu den Risiken und Nachteilen einer Radiojodtherapie. So ist eine Enukleation vor allen Dingen bei Kindern und Jugendlichen angezeigt, sodann bei großen Adenomen mit starker Beschleunigung des intrathyreoidalen Jodumsatzes, weil hierbei die zu erwartende Ganzkörperbestrahlung zu hoch ist. Weiter sollte man unbedingt jene Adenome operieren, die bereits "kalte", also nicht radiojod speichernde Bezirke zeigen, da besonders in diesen Fällen die Gefahr einer malignen Entartung besteht.

Zudem ist die Möglichkeit der histologischen Differenzierung ein gewichtiges Argument gegen die Anwendung von

Radiojod und für die Operation (23, 31, 72). Ohne die routinemäßige histologische Beurteilung der Operationspräparate wäre man bei einem Großteil der beschriebenen Fälle erst wesentlich später auf die als autonome Adenome erscheinenden Schilddrüsenmalignome gestoßen und hätte nicht in einem so frühen Tumorstadium mit der Therapie beginnen können.

Bei den hier aufgeführten acht Düsseldorfer Patienten ergaben regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei konsequenter Schilddrüsenhormonapplikation innerhalb der letzten Jahre keinen Anhalt für Lokal- oder Fernmetastasen, so daß die Prognose keineswegs als dubiös anzusehen ist.

9. Zusammenfassung

Bei dem autonomen Adenom der Schilddrüse handelt es sich um einen abgekapselten Knoten, der autonom die beiden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) produziert. Entsprechend der Aktivität des Adenomknotens reichen seine klinischen Auswirkungen von völliger Symptomlosigkeit bis zum Erscheinungsbild einer schweren Hyperthyreose.

Szintigraphisch unterscheidet man kompensierte und dekompensierte autonome Adenome. In-vitro-Untersuchungen wie T_3-, T_4- und ETR-Test sowie die radioimmunologische Bestimmung des T_3 und T_4 informieren darüber, welche Schilddrüsenfunktion mit dem autonomen Adenom verbunden ist. Verlaufsbeobachtungen zeigen ein unterschiedliches funktionelles Verhalten des autonomen Adenoms, so kann es lange Jahre klinisch latent bleiben, allmählich oder plötzlich zur Hyperthyreose führen oder durch regressive Veränderungen bedeutungslos werden.

Diese degenerativen Vorgänge erweisen sich bei der histologischen Betrachtung als bindegewebige und hyaline Narben, Nekrosen, Verkalkungen oder zystische Hohlräume.

Folgende histologische Formen lassen sich unterscheiden: trabekuläres, tubuläres und mikrofollikuläres sowie makrofollikuläres und papilläres makrofollikuläres Adenom. Dabei ergeben sich aufgrund der variablen Strukturverhältnisse im Adenom verschiedene Schwierigkeiten bei der Anwendung von histologischen Kriterien für die Diagnose - auf der einen Seite differentialdiagnostische Probleme gegenüber uninodösen Strumen, auf der anderen Seite die Abgrenzung gegenüber an der Grenze der Gutartigkeit stehenden Onkozytomen, metastasierenden Adenomen sowie höher differenzierten Karzinomen.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Krankengeschichten von 862 Patienten, bei denen ein autonomes Adenom nachgewiesen wurde. Die Alters- und Geschlechtsverteilung im Düsseldorfer Patientengut entsprach mit

einem Altersgipfel im 6. Jahrzehnt und einem Verhältnis von 737 Patientinnen zu 125 Patienten in etwa den in der Literatur angegebenen Zahlen. 322 kompensierten Adenomen (37 %) standen 540 Adenome der dekompensierten Form (63 %) gegenüber. 256 Patienten (29 %) blieben zunächst ohne Therapie, 412 (48 %) wurden einer Radiojodbehandlung zugeführt und 194 (23 %) unterzogen sich einer Operation.

Die histologische Auswertung von 181 enukleierten Adenomen ergab folgendes Bild: 72 noduläre Kolloidstrumen (40 %), 28 mikrofollikuläre Adenome (15 %), 32 makrofollikuläre Adenome (18 %), 41 Adenome der mikro-, makrofollikulären Mischform (23 %) und insgesamt 8 histologisch maligne oder potentiell maligne Schilddrüsentumoren (4 %).

Bei diesen acht Schilddrüsentumoren handelte es sich um vier Onkozytome, ein metastasierendes Adenom, ein gemischt follikulär, papilläres Karzinom, ein trabekuläres Karzinom und ein sogenanntes Klarzellenkarzinom. Diese Tumoren hatten vom klinischen und szintigraphischen Befund her ein autonomes Adenom vorgetäuscht oder waren bei der histologischen Beurteilung zufällig entdeckt worden. Die Beobachtung bösartigen Wachstums innerhalb eines "heißen" autonomen Knotens war um so überraschender, als solche Fälle bisher nur sehr vereinzelt mitgeteilt worden waren, und man so die Gefahr maligner Veränderungen als außerordentlich gering einschätzte.

Entsprechend der Verlaufsform und dem histologischen Bild lassen sich die beschriebenen "malignen" autonomen Adenome wie folgt erklären: Einmal kann es sich um undifferenzierte Karzinome handeln, die viel Radiojod speichern, zum anderen um gutartige "heiße" Adenome, in deren Nachbarschaft oder in deren Zentrum sich das nicht tastbare kleine Karzinom verbirgt. In diesem Zusammenhang wird auch die direkte maligne Entartung des Adenoms verschiedentlich diskutiert.

Die begrenzte Anzahl der hier angeführten Fälle soll darauf hinweisen, daß auch bei jodavidem autonomen Ade-

nomen mit eu- und hyperthyreoter Stoffwechsellage an die Möglichkeit eines versteckten Malignoms zu denken ist, so daß man im allgemeinen die operative Enukleation des Adenoms der Radiojodbehandlung vorziehen sollte.

Literaturverzeichnis

1. Attie, J.N. — The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules Surgery 47: 611 (1960)

2. Bay, V. — Das toxische Adenom der Schilddrüse in: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie 47, Springer Berlin 1965

3. Becker, F. O. P.G. Economou — The occurence of carcinoma in "hot" thyroid nodules Annals of Internal Medicine 58: 877 (1963)

4. Boerner, W. E. Moll E. Rauh A. Pohner S. Grehn G. Ruppert — Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse - Kritische Rückschau auf die Szintigramme von 229 Patienten Dtsch. med. Wschr. 96: 1707-11 (1971)

5. Bommer, J. H.D. Röher B. Kotthoff H. Schmidt-Gayk — Unterschiede des Krankheitsbildes der Hyperthyreose beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Jahre 1948-55 und 1963-70 in: Schilddrüse 73, Hrsg. von H. Schleusener, B. Weinheimer Stuttgart, Thieme (1974)

6. Borm, D. B. Fleischer — Der kalte Schilddrüsenknoten Dtsch. med. Wschr. 102: 717-721 (1977)

7. Burmann, K. D. R.L. Warkel L. Wartofsky — Hyperfunctioning thyroid nodules that become "cold" Med. Ann. Dc. 42: 541-44 (1973)

8. Cope, O. R.W. Rawson J.W. Mc Arthur — The hyperfunctioning single Adenoma of the thyroid Surg. Gynec. Obstet. 84: 415 (1947)

9. Dietz, R. — Beitrag zur Differentialdiagnostik der Struma maligna Strahlentherapie 150: 22-27 (1975)

10. Dobyns, B.M.
G.E. Sheline
J.B. Workman
E.A. Thompkins
W.M. Mc Conahey
D.V. Becker
Malignant an benign meoplasies of the thyroid in patients treated f hyperthyroidism: A report of the cooperative thyrotoxicosis therap follow-up study
J. clin. Endocr. 38: 976 (1974)

11. Emrich, D.
F. Hottenbacher
M. Bähre
A. Mühlen
R.D. Hesch
J. Köbberling
Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen Adenoms
Med. Klinik 72: 15-20 (1977)

12. Farooki, M.A.
Observation on the epidemiology, histology and classification of thyroid nodules and adenomas
Int. Surg. 50: 450 (1968)

13. Fitzgerald, P.J.
F.W. Foote
R.F. Hill
Concentration fo J^{131} in thyroid cancer shown by radioautography in 100 consecutive cases: The relation of histologic structure to function of thyroid cancer
Cancer (Philad.) 3: 86 (1950)

14. Freyschmidt, P.
Schilddrüsenerkrankungen
1. Auflage
Stuttgart, Thieme Verlag (1969)

15. Fuchsig, P.
R. Höfer
Gezielte Schilddrüsenchirurgie aufgrund der Isotopenuntersuchung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 496 (1962)

16. Fuchsig, P.
K. Keminger
Das Schilddrüsenadenom im Endemie gebiet
Bruns' Beitr. klin. Chir. 214: 32 (1965)

17. Fujimoto, Y.
A. Oka
S. Nagataki
Occurence of papillary carcinoma hyperfunctioning thyroid nodule Report of a case
Endocrinol. Japan, 19: 371-74 (19

18. Galvan, G.
G.B. Pohl
Zystische Degeneration autonomer Adenome
Münch. med. Wschr. 118: 21-24 (1976)

19. Gemsenjäger, E.
J. Lochner
J. Hensch
Autonomes Adenom und Karzinom der Schilddrüse
Schweizer Rundschau Med. (PRAXIS) 62: 1542-44 (1973)

20. Ghose, M.K.
S.M. Genuth
Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing hyperthyroidism
J. clin. Endocr. 33: 639 (1971)

21. Grant, H.T.H.
J.W. Canter
The enigmatic thyroid nodule
Ann. Surg. 158: 205 (1963)

22. Groesbeck, H.P.
Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid nodules
Cancer 12: 1-5 (1959)

23. Guinet, P.
J. Tourniaire
Adénome toxique et cancer thyroidien
Ann. Endoc. (paris) 32: 513 (1971)

24. Hamburger, J.
Solitary autonomously functioning thyroid lesions
The American Journal of Medicine 58: 740-48 (1975)

25. Hamburger, J.
D.A. Meier
Cancer following treatment of an autonomously functioning thyroid nodule with sodium jodide J^{131}
Arch. Surg. 103: 762 (1971)

26. Hamperl, H.
Aussprache zu Vortrag M. RATZENHOFER.
III. Öst. Ärztetgg. Salzburg 1949
Wien, Springer 1950, S. 218

27. Hamperl, H.
Benign and malignant oncocytoma
Cancer 15: 1019 (1962)

28. Hedinger, Chr.
B. Egloff
Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse
in: Oberdisse/Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse
Stuttgart, Thieme (1967)

29. Heinze, H.G.
C.R. Pickardt
P.C. Scriba
Das autonome Adenom der Schilddrüs
Dtsch. med. Wschr. 100: 2223 (1975

30. Hesch, R.D.
Die Bestimmung der Trijodthyroninb
stimmung in der Diagnostik von
Schilddrüsenfunktionsstörungen
in: Schilddrüse 73,
Hrsg. v. Schleusener und B. Weinhe
Stuttgart, Thieme (1974)

31. Hopwood, N.J.
R.C. Carroll
F.M. Kenny
T.P. Foley
Functioning thyroid masses in chil
hood and adolescence
The Journal of Pediatrics 89:
710-718 (1976)

32. Horst, W.
Neue Ergebnisse der Anwendung von
J 131 in Diagnostik und Therapie v
Schilddrüsenerkrankungen
Strahlentherapie 94: 169 (1954)

33. Horst, W.
H. Rösler
C. Schneider
F. Heinzel
Differentialdiagnostik, Therapie
und Pathophysiologie des toxischen
Adenoms
Nuklearmed. Supplement II, S. 311
Stuttgart 1965

34. Horst, W.
H. Rösler
C. Schneider
A. Labharta
306 cases of toxic adenom
J. nucl. Med. 8: 515 (1967)

35. Hunter, R.
J.R. Oakley
Hot nodules of the thyroid gland
Aust., N. Z. J. Surg. 45:
191 (1975)

36. Huthmann, C.
Indikation und Erfolg einer Radio-
jodtherapie beim toxischen Adenom
der Schilddrüse
Dissertation, Düsseldorf 1970

37. Karlan, M.S.
W.F. Pollock
W. H. Synder
Carcinoma of the thyroid following
treatment of hyperthyroidism with
radioactive iodine
Calif. Med. 101: 196-99 (1964)

38. Keminger, K.
Die chirurgische Therapie der Struma maligna
Wien. klin. Wschr. 83: 510 (1971)

39. Kempe, H.
G. Hoffmann
Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod
Münch. Med. Wschr. 115: 206-8 (1973)

40. Klein, E.
J. Kracht
H.L. Krüskemper
D. Reinwein
P.C. Scriba
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch. med. Wschr. 98:
2249 - 2251 (1973)

41. Klein, E.
Bösartige Geschwülste der Schilddrüse
in: Oberdisse/Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse
Stuttgart, Thieme (1967)

42. Kreps, M.
S.M. Kreps
S.I. Kreps
Treatment of hyperthyroiddism with sodium iodide J 131
JAMA 226: 774 (1973)

43. Lamberg, B.A.
J. Mäkinen
Papillary thyroid carcinoma in a toxic adenoma
Nucl. Med. 15: 138 (1975)

44. Landgarten, S.
R.P. Spencer
A study of the natural history of "hot" thyroid nodules
Yale Journal of Biology and Medicie
46: 259-63 (1973)

45. Mahlstedt, J.
Das kompensierte autonome Adenom der Schilddrüse als diagnostisches und therapeutisches Problem
in: Schilddrüse 73, Hrsg. von H. Schleusener und B. Weinheimer
Stuttgart, Thieme (1974)

46. Malamos, B.
D.A. Kautras
Toxic adenoma of the thyroid
Horm. met. Res. 1: 19 (1969)

47. Mandelbaum, I. — Beitrag zur Häufigkeit und Typolo der Schilddrüsenadenome im Berlin Sektionsgut
Dissertation, Berlin 1962

48. Meadows, P.M. — Scintillation scanning in the management of the clinically singl thyroid nodule
JAMA 177: 229 (1961)

49. Meier, D.A.
J.I. Hamburger — An autonomously functioning thyroi nodule, cancer and prior radiation
Arch. Surg. 103: 759-61 (1971)

50. Meissner, W.A. — Pathology of the thyroid S. 365
in: The thyroid
Hrsg. v. W. Werner und S. Ingbar
New York, Harper u. Row (1971)

51. Meng, W. — Schilddrüsenerkrankungen
Stuttgart, Fischer Verlag (1974)

52. Miller, J.M.
J.I. Hamburger — The thyroid scintigram. The hot nodule
Radiology 84: 66 (1965)

53. Molnar, G.D.
D.S. Childs
L.B. Woolner — Histologic evidence of malignancy a thyroid gland bearing a "hot" nodule
J. clin. Endocrin. 18: 1132 (1958)

54. Morton, W.M.
J.W. Runyan — The hyperfunctioning thyroid nodul
Southern medical Journal 62:
1036 - 41 (1969)

55. Oberdisse, K. — Hyperthyreose
in: Oberdisse/Klein, Die Krankheit der Schilddrüse
Stuttgart, Thieme Verlag 1967

56. Perlmutter, M.
S.L. Slater — Which nodular goiter should be removed?
Mew Engl. J. Med. 255: 65 (1956)

57. Petersen, F.
A. von der Heide
Zur Radiojoddiagnostik d. aut. Adenom
Strahlentherapie 131: 520 (1966)

58. Pfannenstiel, P.
Kritische Bewertung der Schilddrüsenszintigraphie
Med. Klinik 72: 1-7 (1977)

59. Pickardt, C.R.
F. Erhardt
J. Grüner
H.G. Heinze
K. Horn
P.C. Scriba
Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 98: 152 (1973)

60. Pignatro, O.
Study of 8 cases of Hurthle-cell tumors of the thyroid gland
Tumori 48: 373 (1962)

61. Plummer, H.S.
Discusion following paper by marine: The anatomic and physiologic effects of iodine on the thyroid gland of exophthalmic goiter
J. Amer. Med. Ass. 59: 325 (1912)

62. Pochin, E.
The occurance of leukaemia following radioiodine therapy
4. int. Kropfkonf. London, Juli 1960
Excerpta med. Found., Amsterdam - New York

63. Pohl, G.
G. Galvan
H. Steiner
R. Salis-Samaden
Das autonome Adenom der Schilddrüse im Struma - Endemiegebiet
Dtsch. med. Wschr. 98: 189-93 (1973)

64. Pohl, G.
Die Hyperthyreose im Salzburger Strumaendemiegebiet
Wien. Med. Wschr. 126: 243-45 (1976)

65. Rösler, H.
Stufen funktioneller Entdifferenzierung von Schilddrüsentumoren
Kongressreferate der wissenschaftl. Tagung 23./24.4.76 Ermatingen der Schweiz. Ges. f. Radiologie und Nuklearmedizin, 1976, S. 83-86

66. Schneider, C.
K. Thiemann
V. Bay
Die Symptomatik des toxischen Ade
der Schilddrüse in verschiedenen
Lebensaltern
Dtsch. med. Wschr. 95: 387 (1970)

67. Sussmann, L.L.
G. Librik
Hyperthyroidism attributable to a
hyperfunctioning thyroid carcinoma
J. Pediatr. 72: 208 (1968)

68. Thompsen, N.W.
E.L. Dunn
Hürthle cell lesions of the thyroi
gland
Surgery, Gynecolgy a. Obstetrics
139: 555 (1974)

69. Uthgenannt, H.
J. Weinreich
Über das toxische Adenom der
Schilddrüse
Med. Klin. 60: 704 (1965)

70. Van de Berg, E.
Klinische und nuklearmedizinische
Aspekte zur Diagnose und Therapie
der Struma maligna
Saarl. Ärzteblatt 11: 625 (1970)

71. Warren, S.
W.A. Meissner
Atlas of tumor pathology IV,
Tumors of the thyroid gland
Washington, D.C.: Armed Force In-
stitute of Pathology 1953

72. Wade, H.
Solitary thyroid nodule
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 55: 13-20
(1974)

73. Wegelin, C.
Schilddrüse
in: Henke-Lubarsch, Handbuch der
pathologischen Anatomie und Histol
gie
Bd. VIII, S. 174, Springer Berlin
1926

74. Wenzel, K.W.
H. Meinhold
H. Schleusener
H. Botsch
Verbesserte Beurteilung des autono
Adenoms der Schilddrüse
Trijodthyroninkonzentration im Ser
funktionelle Definition durch den
TRH-Test
Dtsch. med. Wschr. 99: 1465 (1974)

75. Wilson, E.H.
S.P. Asper
The role of X-ray therapy of the neck region in production of thyroid cancer in young people
Areport of thirty-seven cases
Arch. Int. Med. 105: 244-54 (1960)

76. Wöhler, J.
H.G. Heinze
C.R. Pickardt
F. Erhardt
P.C. Scriba
Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik autonomer Adenome der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 99: 1240-42 (1974)

77. Zeidler, U.
H.L. Krüskemper
H.J. Dowiat
H. Fritz
Das aut. Adenom der Schilddrüse
Med. Klin. 64: 1963-69 (1969)

78. Zuksschwerdt, L.
W. Horst
Isotope und Schilddrüse
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 301: 486 (1962)

Für die Bereitstellung der patho-histologischen Untersuchungsergebnisse danke ich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Dr. h.c. H. Meessen, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf.

Herrn Professor Dr. F. A. Horster danke ich ganz besonders für die Stellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 12.3.1954 wurde ich als Sohn des Diplomkaufmanns Günter Tecklenburg und seiner Ehefrau Gudrun geb. Jurgeit in Aurich/Ostfriesland geboren.
Von Ostern 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule und wechselte anschließend auf das Gymnasium Ulricianum in Aurich über, an dem ich mich später für den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig entschied.
Im März 1972 wurde ich von meinem Stiefvater, Baudirektor Dr. Robert Noah adoptiert.
Mein Abitur machte ich im Mai 1972 und erhielt dann für das Wintersemester 72/73 die Zulassung zum Medizinstudium an der Ruhruniversität Bochum. Dort legte ich am 27. August 1974 meine ärztliche Vorprüfung ab und wechselte für das klinische Studium an die Universität Düsseldorf. Hier bestand ich im März 1976 den 1. Abschnitt und im August 1977 den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Unter der freundlichen Anleitung von Herrn Professor Horster begann ich im Juni 1976 meine Dissertation über das Thema "Schilddrüsenmalignome bei autonomen Adenomen".